

# EXPERIENTIA



REVUE MENSUELLE DES SCIENCES PURES ET APPLIQUÉES  
MONATSSCHRIFT FÜR DAS GESAMTE GEBIET DER NATURWISSENSCHAFT  
RIVISTA MENSILE DI SCIENZE PURE E APPLICATE  
MONTHLY JOURNAL OF PURE AND APPLIED SCIENCE

Editores:

A.v. MURALT · L. RUZICKA · J. WEIGLE  
Bern Zürich Genève

Redactor: H. MISLIN, Basel

VERLAG BIRKHÄUSER AG. · BASEL 10  
SUISSE - SCHWEIZ - SVIZZERA - SWITZERLAND

SEP 28 '48  
UNIVERSITY OF HAWAII  
LIBRARY  
Vol. IV - Fasc. 8 (V. 4, N. 8)

15. VIII. 1948 (AUGUST 1948)

Fr. 2.50

## SOMMAIRE - INHALT - SOMMARIO - CONTENTS

L. F. FIESER and M. FIESER: Cortical Steroids: Configurations at $C_{20}$ relative to $C_{17}$ . . . . .	285
R. RÖSSLER: Warum sterben so wenig Menschen eines natürlichen Todes? . . . . .	295

## Brèves communications - Kurze Mitteilungen - Brevi comunicazioni - Brief Reports

H. HADWIGER, P. GLUR und H. BIERI: Die symmetrische Kugelzone als extremaler Rotationskörper . . . . .	304
A. ROEDIG: Über die Synthese einiger Polychlorpolyene und die Atropisomerie der Oktachlorhexatriene . . . . .	305
J. HARLEY-MASON: The Structure of Adrenochrome and its Reduction Products . . . . .	307
R. MATTHEY: La formule chromosomiale de la race bisexuée de <i>Pycnoscelus surinamensis</i> L., comparée à celle de la race parthénogénétique . . . . .	308
A. DALCQ et R. LALLIER: Le potentiel morphogénétique de la zone marginale dorsale chez la jeune gastrula du Triton alpestre . . . . .	309
H. SCHMID und M. SERRANO: Untersuchungen über die Nikotinbildung des Tabaks . . . . .	311
H. U. ZOLLINGER: Experimenteller Beitrag zur Frage der Mitochondrienfunktion . . . . .	312
G. MONTALENTI e M. DE NICOLA: Comportamento delle fosfatasi alcaline all'azione di alcuni veleni carioclastici . . . . .	314
G. MONTALENTI e M. DE NICOLA: Distribuzione di fosfatasi alcaline in gonadi di Crostacei isopodi in rapporto al ciclo degli acidi nucleici . . . . .	315
J. WEISER: Zwei neuartige Erkrankungen bei Insekten . . . . .	317
K. TANNER und K. BUCHER: Über die Größe des toten Raumes beim Kaninchen . . . . .	318
W. GÜNTERT und E. A. ZIMMER: Experimentelle Untersuchungen über eine röntgenkymographische Methode zur Messung der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes . . . . .	319

## Nouveaux livres - Buchbesprechungen - Recensioni - Reviews

Textbook of Endocrinology, by H. Selye (Université de Montréal, 1948) - Lehrbuch der inneren Sekretion, von F. Verzár (Verlag Ars Medici, Liestal 1948) (Ref. K. Ponse) . . . . .	321
Lehrbuch der darstellenden Geometrie, von E. Stiefel (Verlag Birkhäuser, Basel 1947) (Ref. F. Conforto)	322

## Informations - Informationen - Informazioni - Notes

Science in the Netherlands since the End of the War - International Meeting of Embryology and Genetics	323/24
--	--------

# EXPERIENTIA



L'EXPERIENTIA publierà:

1. des *articles originaux* sur les récentes recherches scientifiques écrits dans une des langues principales;
2. de *brèves communications*;
3. informera ses lecteurs des événements marquants de la vie scientifique, donnera des *comptes rendus* concernant les récentes publications, les congrès et les assemblées.

Die EXPERIENTIA stellt sich die Aufgabe:

1. durch *zusammenfassende Originalartikel* in einer der wissenschaftlichen Hauptsprachen von Autoren aus verschiedenen Ländern über Forschungsergebnisse berichten zu lassen, die im Vordergrund des Interesses stehen;
2. kurze *Mitteilungen* aufzunehmen;
3. durch Besprechung neuerschienener *Bücher*, durch Referate über *Kongresse* und *Versammlungen* sowie durch andere Mitteilungen über die bedeutendsten Ereignisse des naturwissenschaftlichen Lebens zu informieren.

EXPERIENTIA si propone di pubblicare:

1. *articoli originali riassuntivi*, in una delle principali lingue usate dalla scienza, ad opera di autori di diversi paesi, su risultati scientifici di grande interesse;
2. *brevi comunicazioni*;
3. *recensioni di nuovi libri, relazioni di congressi e riunioni*, come pure altre comunicazioni su importanti avvenimenti nel campo delle scienze naturali.

The aim of EXPERIENTIA is:

1. to publish comprehensive articles embodying the results of recent scientific research. These will be written in one of the principal scientific languages and contributed by authors in various countries;
2. to publish *brief reports*;
3. to give information about the most important events in natural science by means of *reviews of the latest books, reports on congresses and meetings*, as well as through other communications.

E X P E R .

L'EXPERIENTIA paraît le 15 de chaque mois. Vente et abonnement dans toutes les librairies suisses et étrangères, ou directement chez l'éditeur. Prix du numéro fr. 2.50. Abonnement pour un an fr. 24.— pour la Suisse; pour l'étranger fr. 28.—. Ces prix s'entendent en francs suisses.

Adresser toute correspondance touchant la rédaction de l'EXPERIENTIA exclusivement à l'éditeur soussigné.

Dernier délai d'admission pour les manuscrits: 35 jours avant la parution, c'est-à-dire le 10 du mois pour le numéro du mois suivant. Les auteurs recevront gratuitement, s'ils le désirent, 50 tirés à part de format 14,5 sur 21 cm, sans couverture. Pour le prix d'un nombre plus grand et pour la couverture s'adresser à l'éditeur. Les tirages à part doivent être commandés *avant* l'impression du périodique.

Prix pour les annonces:  $\frac{1}{1}$  page fr. 200.—,  $\frac{1}{2}$  page fr. 120.—,  $\frac{1}{4}$  page fr. 70.—. Placements spéciaux: prix sur demande. Demandes à l'éditeur.

L'EXPERIENTIA est imprimée en Suisse.

*Editions Birkhäuser S.A., Bâle 10 (Suisse), Elisabethenstraße 15  
Tél. 49800; adresse télégraphique: Edita Bâle*

EXPERIENTIA esce al 15 di ogni mese e può esser richiestà ad ogni libreria svizzera o estera, o anche direttamente alla casa editrice. Il prezzo del singolo fascicolo è di fr. 2.50. L'abbonamento annuo è di fr. 24.— per la Svizzera; all'estero fr. 28.—. I prezzi vanno intesi in valuta svizzera.

Tutti gli invii alla redazione di EXPERIENTIA vanno indirizzati esclusivamente alla sottoindicata casa editrice.

La redazione di ogni fascicolo si chiude 35 giorni prima del termine di pubblicazione, cioè al 10 del mese, per il mese seguente.

Gli autori ricevono, su desiderio, 50 estratti del formato 14,5 × 21 cm, senza copertina. Il prezzo degli estratti in più e della copertina viene indicato, su richiesta, dalla casa editrice. Gli estratti vanno ordinati *prima* della stampa della Rivista.

Prezzi per annunci:  $\frac{1}{1}$  pag. fr. 200.—,  $\frac{1}{2}$  pag. fr. 120.—,  $\frac{1}{4}$  pag. fr. 70.—; per pagine speciali, accordi da stabilire. Gli annunci sono da inviare alla casa editrice.

EXPERIENTIA si stampa in Svizzera.

*Casa editrice Birkhäuser S.A., Basilea 10 (Svizzera), Elisabethenstr. 15  
Tel. 49800; Indirizzo telegrammi: Edita Basilea*

Die EXPERIENTIA erscheint am 15. jedes Monats und kann im In- und Auslande durch jede Buchhandlung oder direkt vom Verlag bezogen werden. In Belgien, Luxemburg, Dänemark, Schweden, Norwegen, Finnland, Tschechoslowakei, Portugal und Marokko nehmen auch die Postämter Bestellungen entgegen.

Der Abonnementspreis beträgt in der Schweiz Fr. 20.—, im Ausland sFr. 24.—; die Einzelnummer kostet Fr. 2.50.

Alle Zuschriften an die Redaktion sind ausschließlich an den Verlag zu richten. Redaktionsschluß 35 Tage vor Erscheinungsdatum, d. h. am 10. des Monats für den folgenden Monat.

Die Autoren erhalten auf Wunsch 50 Gratisseparata im Format 14,5 × 21 cm, ohne Umschlag. Die Kosten für weitere Separata und für Umschläge sind beim Verlag zu erfragen. Separata sind vor dem Druck der Zeitschrift zu bestellen.

Insertionspreise:  $\frac{1}{1}$  Seite Fr. 200.—,  $\frac{1}{2}$  Seite Fr. 120.—,  $\frac{1}{4}$  Seite Fr. 70.—; für Vorzugsseiten besondere Vereinbarung. Inseratenannahme durch den Verlag.

Die EXPERIENTIA wird in der Schweiz gedruckt.

*Verlag Birkhäuser AG., Basel 10 (Schweiz), Elisabethenstraße 15  
Tel. 49800; Telegrammadresse: Edita Basel*

EXPERIENTIA is published on the 15th of every month and can be obtained in any country through the booksellers or from the publishers. The price per number is fr. 2.50, by annual subscription by inland-mail fr. 24.—; other countries fr. 28.—. Prices in Swiss currency. All communications to the editors should be addressed to the publishers. All manuscripts for publication in a given number must be in the hands of the publishers on the 10th of the preceding month.

The authors receive, on request, 50 reprints 14,5 × 21 cm without cover free of charge. For the prices of additional reprints and covers, inquiries should be addressed to the publishers. Reprints must be ordered *before* the number is printed.

Prices for advertising:  $\frac{1}{1}$  page fr. 200.—,  $\frac{1}{2}$  page fr. 120.—,  $\frac{1}{4}$  page fr. 70.—. Advertisements should be sent to the publishers.

*Published by Birkhäuser Ltd., Basle 10 (Switzerland), Elisabethenstr. 15  
Phone 49800; Telegrams: Edita Basle*

**BÜCHI**

**Einheitsschliff-Geräte**  
Apparate in Normal- und Hartglas  
Präzisions-Libellen  
Wägegläser

**W. BÜCHI, GLASBLÄSEREI, FLAWIL ST. G.**  
FABRIKATION FÜR INDUSTRIE UND LABORATORIEN, TEL. (071) 8 33 92

**Analysenwaagen** (Schnellwaagen)  
Maximalbelastung 200 g, optischer Bereich 100 mg,  
Ablesegenauigkeit je nach Type  $1/10$ ,  $1/20$  mg

**E. METTLER** Präzisionsapparate  
Küsnacht-Zürich Telephon (051) 34 05 53



**Elektrischer  
Wasser-Destillierapparat**

ganz aus Glas, mit Automat für die selbsttätige  
Ein- und Ausschaltung. Leistung ca.  $1\frac{1}{2}$  l/Std.

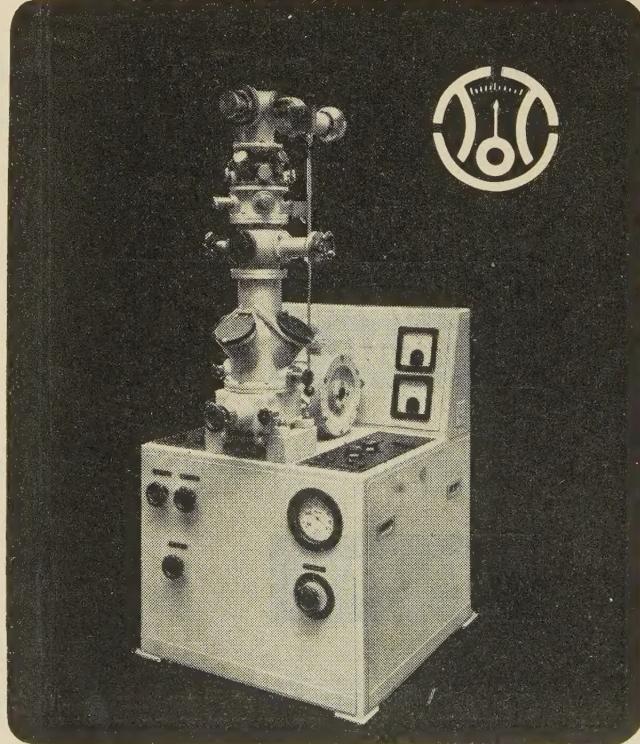
Verlangen Sie Offerte

**Carl Kirchner AG., Bern**  
Telephon 2 45 97

Freiestraße 12

**Elektronen-Diffraktographen**

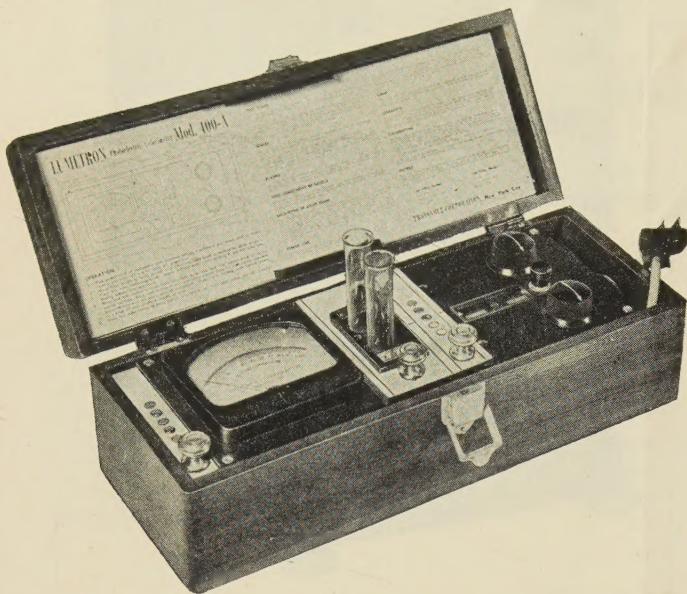
für Feinstrukturuntersuchungen der Materie



**Trüb, Täuber & Co. AG.**

Fabrik elektrischer Meßinstrumente und wissenschaftlicher Apparate, Zürich

## ELEKTRISCHE KOLORIMETER



**STRÜBIN & C°**  
GERBERGASSE 25 — BASEL

Zu verkaufen:

**MEYER-JACOBSON**

Lehrbuch der organischen Chemie, 7 Bände komplett,  
letzte Auflage, neu. Fr. 700.—

BUCHHANDLUNG OBERSTRASS  
S. Launer, Universitätsstraße 11, Zürich

Bei den HELVETICA PHYSICA ACTA beginnen sich die bisher sehr großen Vorräte durch die andauernden Nachbestellungen zu lichten, und wir möchten daher vorläufig folgende Jahrgänge ankaufen:

HELVETICA PHYSICA ACTA

Vol. IV, 1931 (Fasc. 1-6) zu Fr. 10.—

Vol. XIII, 1940 (Fasc. 1-6) zu Fr. 10.—

VERLAG BIRKHÄUSER, BASEL 10

Bei

Sommerdurchfällen  
alimentären Intoxikationen  
bazillärer Dysenterie

**CHARBON-  
CILAG**

Es enthält als wirksamen Zusatz das Sulfonamid-Spezifikum

**GUANICIL**

CILAG AKTIENGESELLSCHAFT SCHAFFHAUSEN



# EXPERIENTIA

Vol. IV - Fasc. 8

Pag. 285-324

15. VIII. 1948

## Cortical Steroids: Configurations at $C_{20}$ relative to $C_{17}$

By LOUIS F. FIESER and MARY FIESER<sup>1</sup>, Cambridge, Mass.

The elucidation of the complex chemistry and stereochemistry of the twenty-eight substances isolated from adrenal cortical extracts and the development of partial syntheses that render the active compounds available for use in medicine is one of the most brilliant and significant achievements of modern science. The existence of hormonal principles in adrenal glandular extracts was discovered in investigations conducted in the United States by ROGOFF and STEWART, and by SWINGLE and PFIFFNER, and Americans can also be proud of the very extensive contributions to the chemistry of the cortical steroids made by KENDALL, by WINTERSTEINER and PFIFFNER; by KUIZENGA and CARTLAND; by GALLAGHER, SARETT, and others. However, chemists of all nations can join in praise of the work done in Switzerland, particularly by REICHSTEIN and his able associates, whose masterly contributions to all phases of the problem—*isolation, proof of structure, and partial synthesis*—have played the leading role in the rapid advancement of the field. Furthermore, the now classical method of RUZICKA for the degradation of the sterol side chain paved the way for most of the initial methods of synthesis, and MEYSTRE and MIESCHER's remarkable new methods for the degradation of the bile acid side chain have enormously enhanced the efficiency of synthesis. Distinguished research on the problem of structure was done in Switzerland during the war by the English chemist SHOPPEE, and related contributions of importance to steroid chemistry have been made by PLATTNER and by PRELOG.

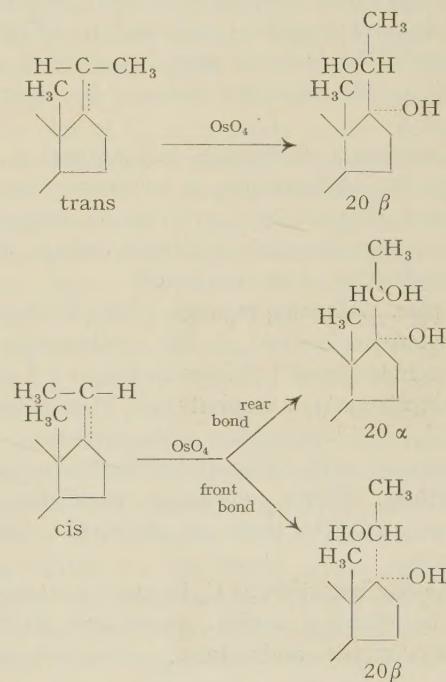
The present contribution to a stereochemical detail of the problem is presented in this place as a tribute to Swiss science. Our suggestions are the outcome of work on a revision of the monograph *Chemistry of Natural Products Related to Phenanthrene*. It has been evident from this study that configurational assignments and nomenclature are at the point of another, possibly final, revision. For this reason, and because our proposals of specific configurations at C<sub>20</sub> require a new convention, we shall present first a general scheme of convention and nomenclature based upon a selection of those systems in current use that seem best

adaptable to general application and that, with minor modifications, permit greater simplification and systematization of nomenclature.

### *Proposed Conventions and Nomenclature*

(1) Configurations at nuclear centers of asymmetry relative to the molecule as a whole are designated  $\beta$  if the orientation of the hydrogen atom or a substituent corresponds to that of the two angular methyl groups and the side chain (written above the plane of the ring system; full line),  $\alpha$  if the reverse (below the plane; dotted line). The Greek letters are written without parentheses. A purely arbitrary trivial index is written with quotation marks.

(2) The configuration at  $C_{20}$  relative to that at  $C_{17}$  and the whole ring system is designated  $\alpha$  or  $\beta$  according to the following convention for projection formulation:



The projection is best derived from an actual model; carbon atom 21 is swung to the furthest back position, whether the side chain is attached to the front or back of the molecule, and therefore appears in the projection

<sup>1</sup> Converse Memorial Laboratory, Harvard University, Cambridge 38, Massachusetts.

in the top position. A given side chain of 20 $\alpha$ - or 20 $\beta$ -orientation should make the same contribution to the rotatory power of the molecule as a whole whether attached to the front or the back side of C<sub>17</sub>.

(3) Arbitrary, non-relative configurations in the side chain are designated a and b. BERGMANN and LOW<sup>1</sup> established that cholesterol, ergosterol, and stigmasterol correspond in configuration at C<sub>20</sub> and that ergosterol and stigmasterol correspond in configuration at C<sub>24</sub>. In reversal of the proposal of these investigators but with the gracious approval of Dr. BERGMANN, we propose to describe cholesterol and the bile acids as compounds of 20b-orientation, and ergosterol and stigmasterol as 20b-, 24b-compounds. Thus campesterol can be described as 24a-methylcholesterol. The substance arbitrarily named pregnane-3 $\alpha$ ,20 $\alpha$ -diol by MARKER<sup>2</sup> according to the present proposal could be called pregnane-3 $\alpha$ ,20a-diol. The arbitrary, non-relative designations provisionally applied in one series imply no correspondence to those in another.

(4) Where a substance can be regarded as derived from either of two natural or typical compounds, the choice should be guided by the consideration of practical chemical relationship.

Examples. The products of the Oppenauer oxidation of cholesterol and of the dehydrohalogenation of cholestene hydrochloride are called cholestenone and  $\Delta^4$ -cholestene, not coprostenone and coprostene as suggested by ROSENHEIM and KING<sup>3</sup>, and adopted in the Elsevier Encyclopedia. The two oxides of cholesterol are described adequately by their trivial names; thus cholesterol  $\beta$ -oxide is preferred to 5 $\beta$ ,6 $\beta$ -oxido-coprostanone<sup>4</sup>. The classical name coprosterol violates the spirit of the principle and can be replaced by coprostanol.

(5) A substance differing from a natural or typical steroid in the configuration at an asymmetric center other than C<sub>5</sub> but similarly involving the orientation of a carbon-carbon or carbon-hydrogen linkage is ordinarily described as an iso compound.

Examples. 17-Isoallo pregnane, 17-iso-R diacetate, 5-isoandrosterone (instead of the cumbersome 3 $\alpha$ -hydroxyetiocholanone-17), 8-isoestradiol (not 8-epiestradiol), 8-isoestrone (not 8-epiestrone), 14-isoequilin (iso-equilin-A), d-14-isoequilenin (d-isoequilenin), 17-isoetioallocholanic acid, 14-iso-17-isoetioallocholanic acid.

Exceptions. Where convenient descriptive trivial names are available, these are preferred: lumisterol, lumiestrone.

(6) The configuration at C<sub>5</sub> in most instances is indicated by classical names: cholestan, allocholanic acid, allopregnane, androstane; coprostan, cholanic

acid, pregnane, etiocholan or 5-isoandrostan. The prefix allo is reserved for indication of the configuration at C<sub>5</sub>. The name allocholesterol is discarded and replaced by  $\Delta^4$ -cholestolen-3 $\beta$ .

(7) The configuration of the carbon skeleton should be indicated by the basic name and not merely implied by the orientation of hydroxyl groups.

Example. The compound listed by SALAMON and REICHSTEIN<sup>1</sup> as allopregnatriol-3 $\beta$ ,17 $\beta$ ,20 $\beta$  is actually a 17-isoallopregnatriol and should, we think, be so named.

(8) A substance differing from a natural or typical steroid with respect to the steric orientation of a hydroxyl group is ordinarily described as an epi compound.

Examples. Epicholestanol, epitestosterone, 11-epi-corticosterone, epiestradiol (the natural hormone can now be called estradiol-17 $\beta$ ), 16-epiestriol (not iso-estriol-A), 17-epiestriol, 17-epitestosterone, 12-epietio-desoxycholic acid, epiandrosterone (for isoandrosterone), dehydroepiandrosterone (for dehydroisoandrosterone).

The suggested names epiandrosterone, dehydroepiandrosterone, and 5-isoandrosterone are departures from names currently used for three urinary steroids, one of which is also the starting point for many important syntheses. The old names, which would obstruct the systematization suggested, seem to us less descriptive and less convenient than those proposed. Another argument in favor of a change is that there is still no agreement on the name of the unsaturated substance isolated fourteen years ago by BUTENANDT. The name dehydroandrosterone was originally assigned in ignorance of the fact that the substance is the dehydro derivative of the epimer of androsterone, but the German school never accepted the revision to dehydroisoandrosterone suggested in the first edition of the monograph by one of us. Many workers elsewhere have accepted the suggestion, but others have preferred the third name dehydro-t-androsterone introduced by Ruzicka. We hope that the present suggestion will prove to be an acceptable compromise.

(9) Where the basic name indicates the orientation of one of two groups at C<sub>17</sub>, an index defining the orientation of the other group is unnecessary. However, the inclusion of the second index may be desirable in instances where an index has recently been reversed, for emphasis, or in order to avoid the implication that the orientation of one of several hydroxyl groups is unknown.

Examples. 17 $\alpha$ -Hydroxyprogesterone (natural), 17 $\beta$ -hydroxy-17-isoprogesterone (synthetic series), 17 $\alpha$ -ethinyltestosterone (OH in testosterone is  $\beta$ -oriented), 17 $\alpha$ -vinyltestosterone (the trivial name is both more convenient and more informative than 17-iso- $\Delta^{4,20}$ -pregnadiene-17 $\beta$ -ol-3-one), estradiol-17 $\beta$ , cholestan-3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -triol.

<sup>1</sup> I. SALAMON and T. REICHSTEIN, Helv. chim. acta 30, 1929 (1947).

<sup>1</sup> W. BERGMANN and E. M. LOW, J. org. Chem. 12, 67 (1947).

<sup>2</sup> R. E. MARKER and co-workers, J. Am. chem. Soc. 59, 2291 (1937).

<sup>3</sup> O. ROSENHEIM and H. KING, Chemistry and Industry 53, 91 (1934).

<sup>4</sup> V. PRELOG and E. TAGMANN, Helv. chim. acta 27, 1867 (1944).

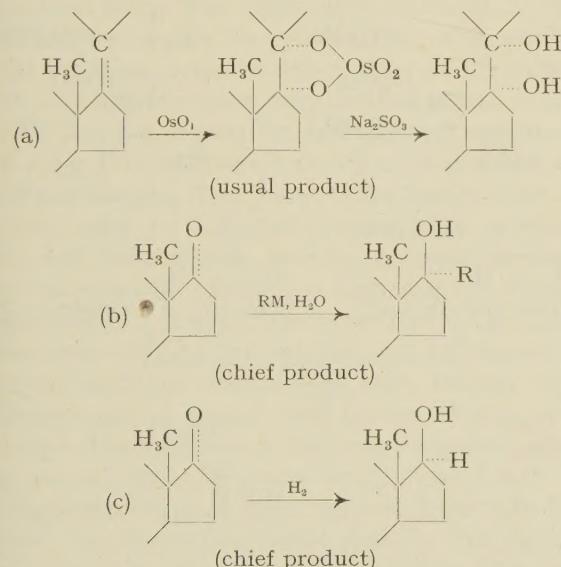
— PL. A. PLATTNER and W. LANG, ib. 27, 1872 (1944).

(10) The position of a double bond, or of a pair of formerly unsaturated carbon atoms, is indicated by a number that locates the first atom of the pair. The number of the second atom is also given if it is not the next higher number. Alternate methods of writing the numbers are given in the examples.

Examples.  $\Delta^{7,14}$ -Cholestadiene, or cholestadiene-(7,14);  $\Delta^{7,9(11)}$ -cholestadiene, or cholestadiene-(7,9:11);  $\Delta^{8(14)}$ -cholestolenol-3 $\beta$ , or cholestene-(8:14)-ol-3 $\beta$ ; 22-dihydroergosterol; 5-dihydroergosterol (" $\alpha$ "-dihydroergosterol); 7-dehydrocholesterol; 6-dehydroestrone ( $\Delta^6$ -isoquinolin); 9-dehydrocorticosterone; 9-dehydroprogesterone.

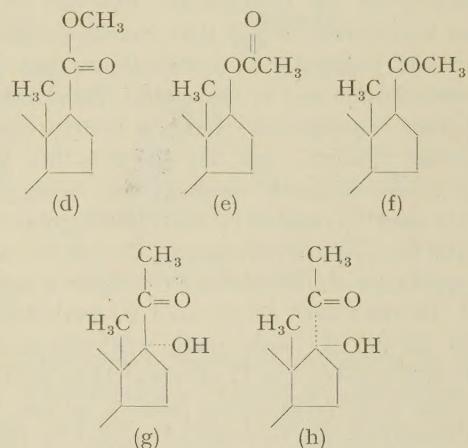
### Steric Hindrance at C<sub>17</sub>

Since the deductions to be presented in the next section are based in part upon a consideration of probable hindrance effects in the determination of the steric direction of synthetic reactions, a review of known instances of such control is in order<sup>1</sup>. Two types of steric hindrance effects associated with position 17 are discernible. One type influences the direction of opening of a double bond extending from position 17. Hydroxylation of a 17-ethylene with osmium tetroxide (a) proceeds in most recorded instances by a path schematically described as the opening of the rear bond (dotted line). The reactions of 17-ketosteroids with Grignard reagents and with potassium acetylide (b) also proceed chiefly by rear-bond attack, and the same is true of reduction (c). The course of these reactions would seem to indicate that more space is available for attack by reagents at the back side of the molecule than at the front side.



A second set of facts appears to be at variance with the first:  $\beta$ -oriented etio esters (d) and 17 $\beta$ -acetoxy

compounds (e) are more easily hydrolyzed than the 17 $\alpha$ -epimers; 17 $\beta$ -aceto compounds such as progesterone or pregnanolone (f), and also desoxycorticosterone acetate, are thermodynamically more stable than the 17 $\alpha$ -isomers and predominate in equilibrium mixtures; in a (natural) 17 $\alpha$ -hydroxy-20-ketone (g) the hydroxyl group is not acylable but the carbonyl group possesses normal reactivity, whereas in a (synthetic) 17 $\beta$ -hydroxy-20-ketone (h) the hydroxyl group is acylable and the carbonyl group in the rear position is scarcely available for reaction. These observations all point to a greater hindrance at the back side of the molecule than at the front.



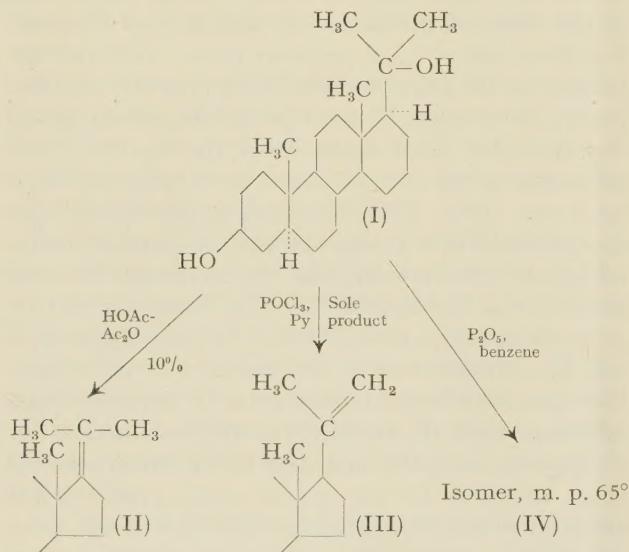
The two sets of observations refer to phenomena of different types. The opening of a 17-double bond involves an attack at carbon atom 17, and from an inspection of Stuart models we see some rationalization in the observed preference for attack from the rear. The front side of C<sub>17</sub> is probably nearly the same distance from the angular methyl carbon as the rear side is from carbon atom 12, but the vibrating methyl group can dominate more space than the restricted 12-methylene group and so exert a short-range or bond-hindrance effect. The phenomena of the second type are concerned with groups of functional parts of groups occupying space remote from the immediate environment of C<sub>17</sub>. The hydrolysis of the esters (d) and (e) proceeds through initial attack of the carbonyl groups, and the acetylation of (h) by severance of the oxygen-hydrogen bond; the isomerization of 17-isoprogesterone to progesterone (f) doubtless involves enolization, but the position of equilibrium must be concerned with the space available for the whole acetyl group in the alternate  $\alpha$ - and  $\beta$ -orientations. Thus it seems to be an empirical fact that whereas the back side of the molecule offers better opportunity for attack at the 17-carbon atom, the front side has more space available for the accommodation of a substituent group. We see no explanation of the group-hindrance effect but present the two sets of correlations in evidence of the regularity of the operation of specific hindrance fac-

<sup>1</sup> For references, see the reviews by T. REICHSTEIN and C. W. SHOPPEE, Vitamins and Hormones 1, 345 (1943). — C. W. SHOPPEE, Ann. Repts. chem. Soc. 43, 200 (1946).

tors; incidentally the correlations strengthen the case for the 17 $\beta$ -orientation of estradiol and testosterone<sup>1</sup>.

### Configuration at C<sub>20</sub>

Most of the syntheses of 20-hydroxy compounds proceed by osmium tetroxide hydroxylation of a 17-ethylene obtained either by a dehydration reaction or by allylic rearrangement of a 17-vinylcarbinol. The hydroxylation proceeds by cis addition through a cyclic intermediate, and the experimentally determined orientation of the side chain shows whether the front or rear bond has opened. Hence the configuration at C<sub>20</sub> relative to C<sub>17</sub> would follow from a knowledge of the configuration of the 17-ethylene. Although no direct evidence is available, we feel that reasonable inferences can be made. Inspection of models shows that there is an enormous difference in the spatial characteristics of cis and trans 17-pregnanes; the trans structure presents no unusual features, but the cis structure is very strongly hindered, for the methyl group facing the ring system is closely crowded by both the angular methyl group and the 12-methylene group. Evidence is at hand that a substance of so hindered a character is not easily formed. BUTENANDT<sup>2</sup> dehydrated 20-methylallopregnane-3 $\beta$ , 20-diol (I) with acetic acid and acetic anhydride and isolated the 17-ethylene II in about 10% yield along with traces of two isomers, and he has reported similar results in other instances<sup>3</sup> by the same method or by high-vacuum sublimation. KOECHLIN and REICHSTEIN<sup>4</sup> reinvestigated the dehydration of I under various conditions and in no case obtained more than a trace of II. Refluxing with acetic acid gave



<sup>1</sup> M. W. GOLDBERG, J. SICÉ, H. ROBERT, and PL. A. PLATTNER, Helv. chim. acta 30, 1441 (1947).

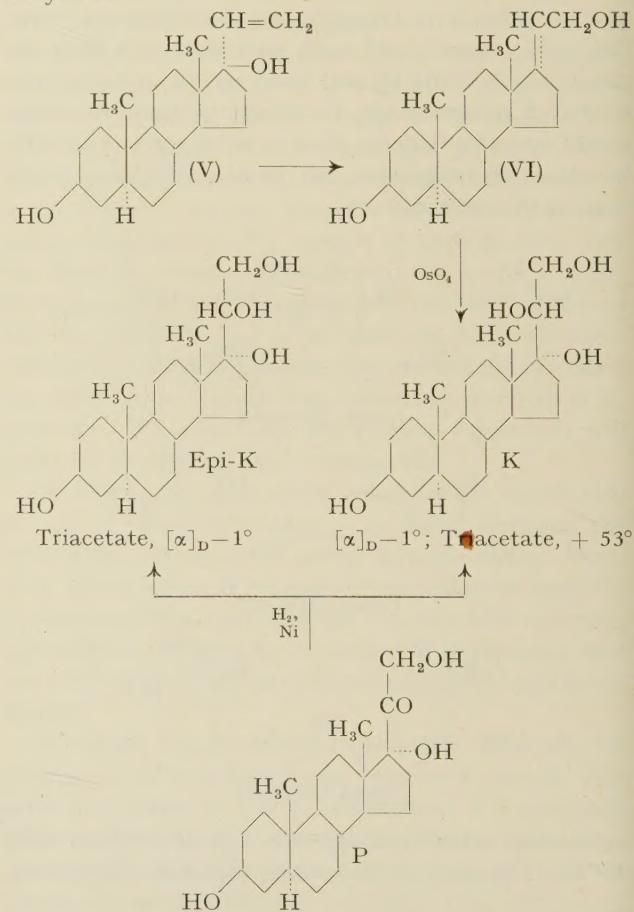
<sup>2</sup> A. BUTENANDT and H. COBLER, Z. physiol. Chem. 234, 218 (1935).

<sup>3</sup> A. BUTENANDT and G. MÜLLER, Ber. Dtsch. chem. Ges. 71, 191 (1938).

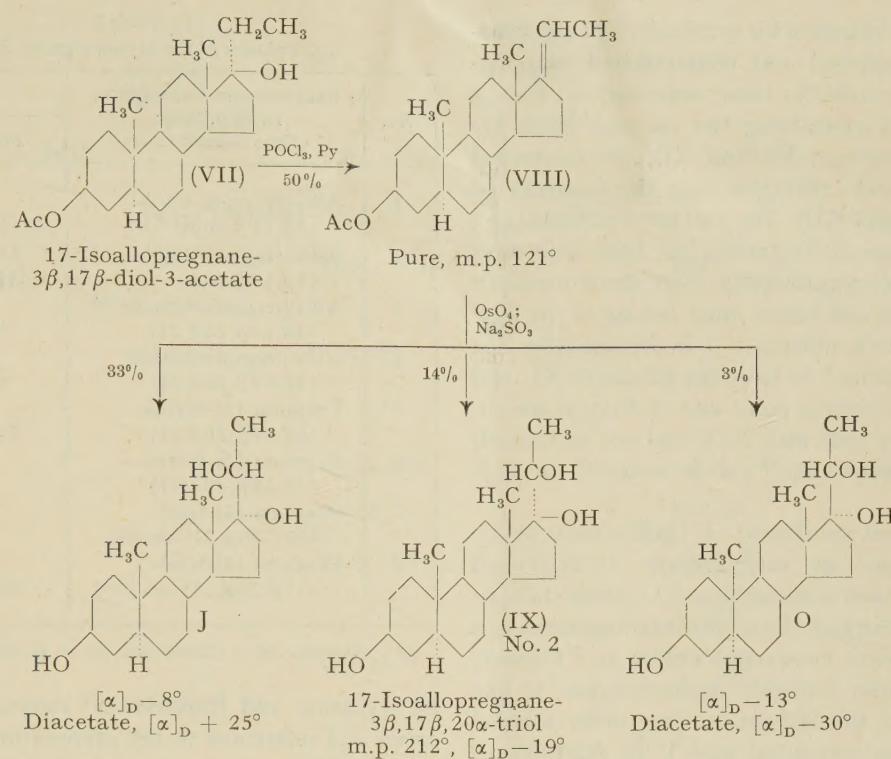
<sup>4</sup> B. KOECHLIN and T. REICHSTEIN, Helv. chim. acta 27, 549 (1944).

chiefly (85%) the 20-ethylene III, and III was the sole product of dehydration with phosphorus oxychloride in pyridine and the only substance isolated by high-vacuum sublimation. Dehydration with phosphorus pentoxide in benzene gave chiefly a third, unidentified isomer. Since the structure of the carbinol I permits trans elimination of the tertiary hydroxyl with the tertiary hydrogen at C<sub>17</sub>, the preponderance of other reactions is a clear demonstration of resistance to the formation of a 17-ethylene with a methyl group cis to the ring system. In one instance<sup>1</sup>, even a di-phenylcarbinol of structure analogous to I was found to afford on dehydration no material convertible to a 17-ketone by ozonization.

If the 17-ethylene II is formed with difficulty, the same must be true of a cis 17-pregnene. We therefore assume that dehydration reactions that can proceed by normal trans elimination to give either a cis or trans 17-pregnene will yield a preponderant amount of the trans isomer. The allylic rearrangements of 17 $\alpha$ -vinyl-17-hydroxy compounds that have been reported all seem to afford a single, sterically pure 17-ethylene. Since the ionic resonance hybrid should be free to give rise to the more stable of the two possible final products, it is probable that these invariably are trans 17-ethylenes.



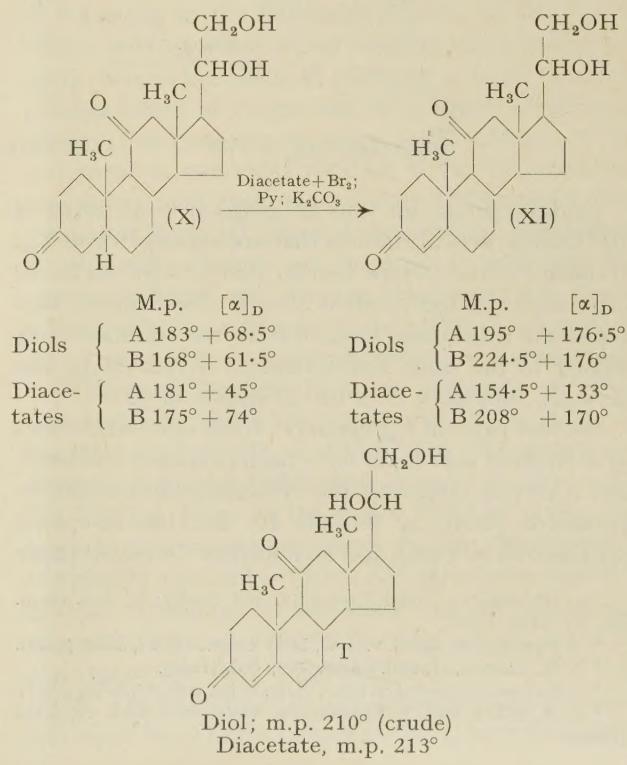
<sup>1</sup> B. KOECHLIN and T. REICHSTEIN, Helv. chim. acta 27, 549 (1944).



In SERINI's<sup>1</sup> partial synthesis of Substance K the allylic rearrangement of V should afford the trans ethylene VI and hence K probably has the 20 $\beta$ -configuration as shown. Substance K, as the triacetate, is distinctly more dextrorotatory than the 20 $\alpha$ -epimer prepared<sup>2</sup>, with K, by the hydrogenation of P (as triacetate).

Substances J and O, along with a third isomer of the unnatural series, were synthesized by REICH, SUTTER, and REICHSTEIN<sup>3</sup> by the hydroxylation of the ethylene VIII resulting from the dehydration of the carbinol VII. This ethylene when fully purified melted at 120–121.5°, but the preparation hydroxylated melted over the range 114–117° and evidently contained both geometrical isomers. Now J and O are known to be C<sub>20</sub>-epimers with the 17-hydroxyl group in the  $\alpha$ -orientation, and therefore they arise by rear-bond opening of the two ethylenes. Since J is formed in ten times as high yield as O, it must have come from the predominating trans ethylene and therefore can be assigned the 20 $\beta$ -configuration. Substance O, then, belongs to the 20 $\alpha$ -series and is formed from the cis ethylene in the mixture. The third isomer (IX) was recognized as having an  $\alpha$ -side chain by its non-identity with J or O. The configuration shown is based upon evidence to be cited below; the orientation would indicate that the substance arises by front-bond hydroxylation of the trans ethylene.

J-Diacetate and O-diacetate differ in specific rotation by 55°; the difference is of the same magnitude and in the same direction as that between K-triacetate and epi-K triacetate (54°). Thus reasoning based upon two independent syntheses employing different types of reactions both lead to the conclusion that a 20 $\beta$ -hydroxysteroid in an acetylated condition is significantly more dextrorotatory than the 20 $\alpha$ -epimer.



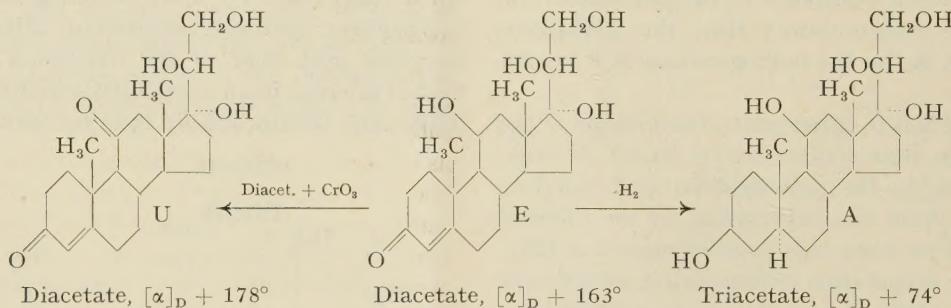
<sup>1</sup> A. SERINI, W. LOGEMANN, and W. HILDEBRAND, Ber. Dtsch. chem. Ges. 72, 391 (1939).

<sup>2</sup> T. REICHSTEIN and G. GÄTZI, Helv. chim. acta 21, 1185 (1938).

<sup>3</sup> H. REICH, M. SUTTER, and T. REICHSTEIN, Helv. chim. acta 23, 170 (1940).

SARETT<sup>1</sup>, in the course of his synthesis of 11-dehydrocorticosterone, reported and characterized two C<sub>20</sub>-epimers of the formula X; these were derived from a mixture evidently containing the cis and trans 17-ethylenes. Each epimer, XA and XB, was converted through the 4-bromo diacetate into the unsaturated derivative, XIA and XIB. The two pairs of diols have nearly the same specific rotation, but both diacetates of the B-series are significantly more dextrorotatory than their epimers and hence must belong to the 20 $\beta$ -series. REICHSTEIN's substance T is known from the course of its oxidation<sup>2</sup> to have the structure XI, and it corresponds in melting point and in that of the diacetate reasonably well with XIB and not at all with XIA. Therefore, substance T can be assigned the 20 $\beta$ -configuration.

In SARETT's first synthesis<sup>3</sup> of 17 $\alpha$ -hydroxy-11-dehydrocorticosterone an intermediate 17,20,21-triol proved to be identical with substance U. Since the synthesis proceeded through the allylic rearrangement of a 17 $\alpha$ -vinyl-17-hydroxy compound similar to VI above, followed by osmium tetroxide hydroxylation, U like K must belong to the 20 $\beta$ -series. Two other cortical steroids have been correlated with U by REICHSTEIN and v. EUW<sup>4</sup>, who oxidized E-diacetate to a substance identical with U diacetate and hydrogenated E to a substance identical with A; E and A therefore also are 20 $\beta$ -compounds.



Configurations can thus be assigned to all seven of the known cortical steroids that are asymmetric at C<sub>20</sub>. Evidence derived from sources that in some instances are completely independent of each other indicate that six of the substances isolated from the adrenal cortex belong to the same stereochemical series (20 $\beta$ ); the seventh, substance O, is the 20-epimer of J.

Several pairs of C<sub>20</sub>-epimers of the unnatural series of  $\alpha$ -oriented side chain have been prepared synthetically. One pair comprises the 17-isoallopregnanetriol represented above by formula IX and the 20-epimer synthesized by PRINS and REICHSTEIN<sup>5</sup>. A recent paper

<sup>1</sup> L. H. SARETT, J. biol. Chem. 162, 601 (1946); J. Am. chem. Soc. 68, 2478 (1946).

<sup>2</sup> T. REICHSTEIN and J. v. EUW, Helv. chim. acta 22, 1222 (1939).

<sup>3</sup> L. H. SARETT, J. biol. Chem. 162, 601 (1946).

<sup>4</sup> T. REICHSTEIN and J. v. EUW, Helv. chim. acta 24, 247E (1941).

<sup>5</sup> D. A. PRINS and T. REICHSTEIN, Helv. chim. acta 23, 1490 (1940).

Table I  
C<sub>20</sub>-Epimers of the 17-Isopregnane Series

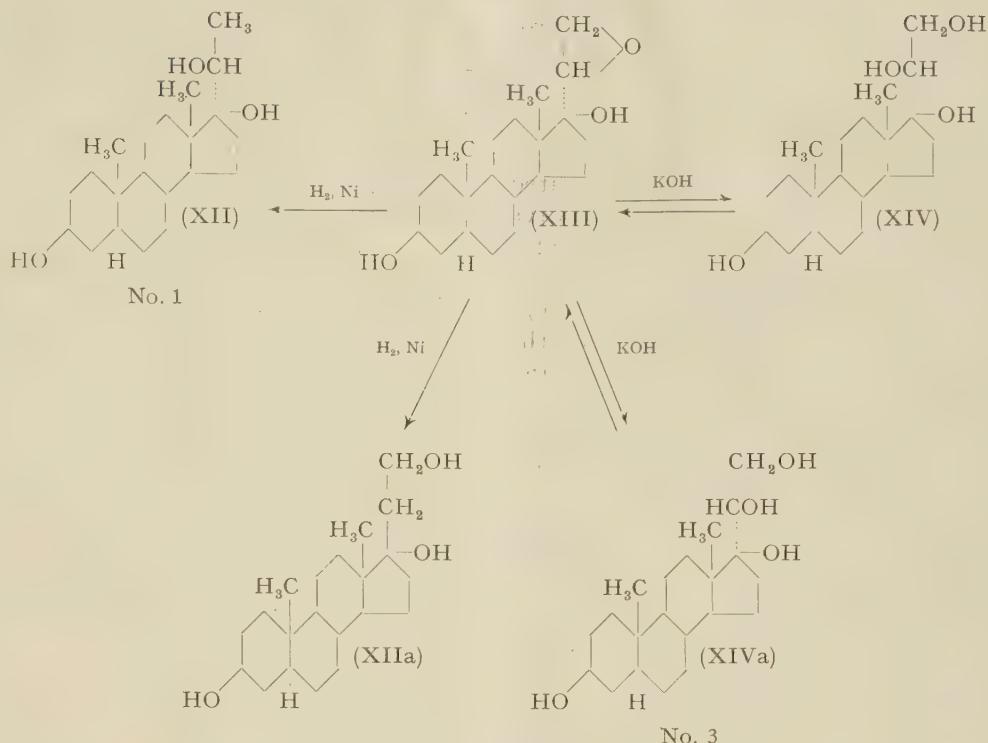
No.	SALAMON and REICHSTEIN, Table p. 1935: «Neue Bezeichnung»	[ $\alpha$ ] <sub>D</sub>	
		Free	Acetate
1	Allo-pregnane-triol- (3 $\beta$ ,17 $\beta$ ,20 $\beta$ )	— 9 Al	— 11 Chf
2	Allo-pregnane-triol- (3 $\beta$ ,17 $\beta$ ,20 $\alpha$ )	— 17 Al	— 18 An
3	Allo-pregnane-tetrol- (3 $\beta$ ,17 $\beta$ ,20 $\beta$ ,21)	0 Al	— 32 An
4	Allo-pregnane-tetrol- (3 $\beta$ ,17 $\beta$ ,20 $\alpha$ ,21)	0 Al	0 An
5	Pregnane-(5)-tetrol- (3 $\beta$ ,17 $\beta$ ,20 $\beta$ ,21)	— 73 Di	— 88.5 Di
6	Pregnane-(5)-tetrol- (3 $\beta$ ,17 $\beta$ ,20 $\alpha$ ,21)		— 44 An
7	Pregnane-(4)-triol- (17 $\beta$ ,20 $\beta$ ,21)-on-(3)	+ 22 An	
8	Pregnane-(4)-triol- (17 $\beta$ ,20 $\alpha$ ,21)-on-(3)	+ 66 Di	+ 44 Di

Al = Alcohol, Chf = Chloroform, An = Acetone, Di = Dioxane

by SALAMON and REICHSTEIN<sup>1</sup> summarizes the properties and references to the preparation of this pair of 17 $\beta$ ,20-(OH)<sub>2</sub> compounds and of three pairs of interrelated 17 $\beta$ ,20,21-(OH)<sub>5</sub> compounds differing only in the nature of the ring substitution: saturated 3 $\beta$ -ols,  $\Delta^5$ -unsaturated 3 $\beta$ -ols, and  $\Delta^4$ -3-ketones. These will be

identified by the serial numbers listed in Table I. SALAMON and REICHSTEIN sought to relate the two series by the conversion of the epimeric 20,21-oxides derived from 17 $\alpha$ -vinylandrostan-3 $\beta$ -17 $\beta$ -diol into 17,20-diols by hydrogenation and into 17,20,21-triols by hydrolysis. The hydrogenation of one oxide proceeded in part in the desired direction and gave a product identical with Compound No. 1. Alkaline hydrolysis of the same oxide afforded the tetroxide No. 3, and this could be reconverted into the original oxide through the 3-benzoate-21-tosylate. Although these results seem to indicate that No. 1 and No. 3 have the same configuration at C<sub>20</sub>, for example as in formulas XII and XIV, certain other observations made in the course of the research render this conclusion subject to uncertainty. The hydrogenation product XII (No. 1) was accom-

<sup>1</sup> I. SALAMON and T. REICHSTEIN, Helv. chim. acta 30, 1947 (1947).



panied by the isomer XIIa, which may have arisen by the opening of the oxide ring in an abnormal direction or, as suggested by SALAMON and REICHSTEIN, through an isomerization of the 20,21- to the 17,20-oxide. The hydrogenation of the epimeric oxide afforded the same abnormal product XIIa and an unidentified abnormal isomer, but none of the expected 17,20-dihydroxy compound. By analogy to the formation of XII and XIIa, the hydrolysis reactions might be expected to proceed either without or with inversion at C<sub>20</sub>; in one case the evidence indicates that the hydrolysis may proceed through isomerization to the 17,20-oxide. The reconversion of the benzoate-tosylate of No. 3 to the original oxide seems to establish a configurational relationship, but reduction of the tosylate through the 21-iodide gave a product not identical with any of the known, probable products. The evidence from this work that the 3,17,20-triol No. 1 and the 3,17,20,21-tetrol No. 3 have the same configurations at C<sub>20</sub> does not seem to us as secure as evidence pointing to the opposite conclusion derived from investigations of the Serini reaction: dehydration of a 17,20-diol to a 20-ketone. In examples of the reaction to be discussed in more detail below, Compound No. 8, which has been related through No. 6 to No. 4, the epimer of No. 3, has been shown to undergo the Serini reaction with inversion at C<sub>17</sub><sup>1</sup>; on the other hand, the 5-dehydro derivative of No. 2, the epimer of No. 1, reacts without inversion<sup>2</sup>. The two compounds 8 and 2 according to this evidence must

belong to opposite stereochemical series, and hence the same must be true of Nos. 1 and 3. We tentatively assume, therefore, that No. 1 belongs to the series represented by Nos. 4, 6, and 8 and that the relationship of the oxide XII to the products derived from it still awaits clarification.

The 17,20,21-triols 4, 6, and 8 are all significantly more dextrorotatory than the epimers, and these substances together with No. 1 are therefore regarded as belonging to the 20 $\beta$ -series. Because of the vicinal effects to be expected where configurational and structural changes are made at adjacent centers, the most reliable means of comparison of members of the synthetic (17-iso) and natural series is with reference to the increment in molecular rotation of the free hydroxy compounds and their typical acetyl derivatives (last column of Table II). Figures representing comparisons in different solvents are inclosed in brackets; for acetone, alcohol, and dioxane the uncertainty due to solvent effect is estimated to be about  $\pm 40$  units in [M]<sub>D</sub>. Some of the compounds listed are discussed in a later part of this article. In the natural series the effect of acetylation of the 17 $\alpha$ ,20 $\beta$ ,21-triols K, A, E, and U is in the range of [M]<sub>D</sub> +240 to +410. The acetylation increments for the 20 $\beta$ ,21-diols T and XB and for the 17 $\alpha$ ,20 $\beta$ -diol J are in the range +110 to +130, and in each instance the increment for the 20 $\alpha$ -epimer is of opposite sign and is 140 to 220 units more negative. In the 17-isoallopregnane series the acetylation increments for two 17 $\beta$ ,20 $\beta$ ,21-triols are 0 and -40, and those for two 17 $\beta$ ,20 $\alpha$ ,21-triols are -152 and -166. The magnitude of the difference and the close correspondence to that found in the natural series fully

<sup>1</sup> A. SERINI, W. LOGEMANN, and W. HILDEBRAND, Ber. Dtsch. chem. Ges. 72, 391 (1939).

<sup>2</sup> A. BUTENANDT, J. SCHMIDT-THOMÉ, and H. PAUL, Ber. Dtsch. chem. Ges. 72, 1112 (1939).

Table II  
Molecular Rotations of 20-Epimers  $[\text{M}]_D = \frac{[\alpha]_D \cdot \text{Mol. weight}}{100}$

Type	Compound	$[\text{M}]_D^a$		$\Delta[\text{M}]_D$
		Free	Acetate	
20 $\beta$ -Allo pregnane Series				
$17\alpha, 20, 21-(\text{OH})_3$	Substance K	— 4 Al	+ 258 An	(+ 262)
	Substance A	+ 87 <sup>b</sup> An	+ 326 An	+ 239
	Substance E	+ 317 Al	+ 730 An	(+ 413)
	Substance U	+ 508 <sup>c</sup> An	+ 800 An	+ 293
	Compound XIX	+ 220 Di	+ 541 Di	+ 321
$20\beta, 21-(\text{OH})_2$	Substance T	+ 610 <sup>c</sup> An	+ 732 <sup>c</sup> An	+ 122
	Compound XB	+ 214 <sup>c</sup> An	+ 320 <sup>c</sup> An	+ 116
$17\alpha, 20\beta-(\text{OH})_2$	Substance J	— 27 Al	+ 103 An	(+ 130)
	Compound XXIV	— 251 <sup>c</sup> Al	— 140 <sup>c</sup> Al	+ 111
20 $\alpha$ -Allo pregnane Series				
$17\alpha, 20\alpha, 21-(\text{OH})_3$	Epi-K	— 5 An		
$20\alpha, 21-(\text{OH})_2$	Epi-T	+ 594 An		— 18
	Compound XA	+ 239 An	+ 195 An	— 44
$17\alpha, 20\alpha-(\text{OH})_2$	Substance O	— 43 Al	— 132 An	(— 89)
20 $\beta$ -17-Iso allo pregnane Series				
$17\beta, 20\beta-(\text{OH})_2$	No. 4 (3-ol)	0 Al	0 An	( $\pm$ 0)
	No. 6 ( $\Delta^5$ -3-ol)		— 210 An	
	No. 8 (XV, $\Delta^4$ -3-one)	+ 229 Di	+ 189 Di	— 40
$17\beta, 20\beta-(\text{OH})_2$	No. 1 (XII, 3-ol)	— 30 Al	— 46 Chf	(— 16)
20 $\alpha$ -17-Iso allo pregnane Series				
$17\beta, 20\alpha, 21-(\text{OH})_3$	No. 3 (3-ol)	0 Al	— 153 An	(— 153)
	No. 5 ( $\Delta^5$ -3-ol)	— 256 Di	— 422 Di	— 166
	No. 7 ( $\Delta^4$ -3-one)		+ 96 An	
$17\beta, 20\alpha-(\text{OH})_2$	No. 2 (IX, 3-ol)	— 57 Al	— 76 An	(— 19)
	Compound XXV	— 341 Al	— 310 Al	+ 31

<sup>a</sup> Al = Alcohol, An = Acetone, Di = Dioxane, Chf = Chloroform. <sup>b</sup> Calculated from  $[\alpha]_{5461}$ ; nineteen comparisons in this series indicate that  $[\alpha]_D$  is 19% (av.) lower than  $[\alpha]_{5461}$ . <sup>c</sup> Synthetic.

substantiates the configurations assigned. Compounds 1 and 2 differ so little in rotation that comparisons of constants determined in different solvents are not significant; No. 1 does appear to be slightly less levorotatory than the epimer, as expected for a 20 $\beta$ -compound.

The useful synthetic reaction introduced by SERINI<sup>1</sup> is conducted by sublimation of a 17,20-diol 20-acetate from zinc dust; in an improved procedure accredited<sup>2</sup> to MIESCHER the acetate is refluxed in toluene with zinc dust. The free diol reacts in the same way but the yield is lower. In the example investigated by SERINI<sup>1</sup> the diacetate of the 17-isopregnenetriolene No. 8 (XV) was found to afford desoxycorticosterone acetate (XVI).

The inversion at C<sub>17</sub> that occurs in this instance is not associated with the fact that 20-ketones of the 17-iso series are labile with respect to the 17-normal epimers, for SHOPPEE and REICHSTEIN<sup>1</sup> found that Substance A triacetate (XVII) yields the labile, 17-iso ketone XVIII. In a third example of the reaction<sup>2</sup> the triol diacetate XIX used was the derivative of a triol<sup>3</sup> prepared from 17 $\alpha$ -vinyltestosterone by allylic rearrangement followed by osmium tetroxide hydroxylation, and it therefore must belong to 20 $\beta$ -series. The transposition of the side chain from the front to the back side of the molecule is thus analogous to the result in the second example cited.

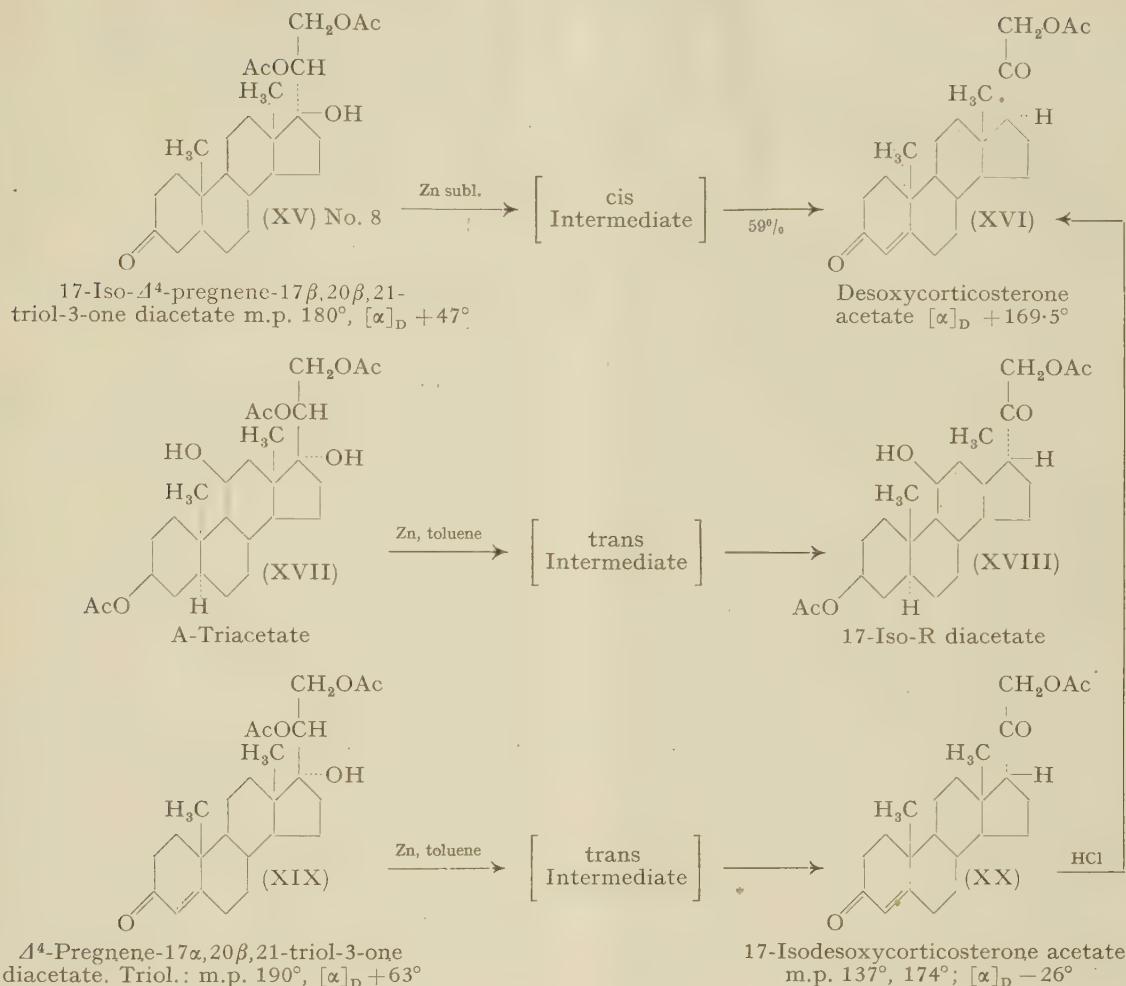
<sup>1</sup> C. W. SHOPPEE and T. REICHSTEIN, Helv. chim. acta 23, 729 (1940).

<sup>2</sup> C. W. SHOPPEE, Helv. chim. acta 23, 925 (1940).

<sup>3</sup> L. RUIZICKA and P. MÜLLER, Helv. chim. acta 22, 755 (1939). — W. LOGEMANN, Naturwiss. 27, 196 (1939).

<sup>1</sup> A. SERINI, W. LOGEMANN, and W. HILDEBRAND, Ber. Dtsch. chem. Ges. 72, 391 (1939).

<sup>2</sup> C. W. SHOPPEE and T. REICHSTEIN, Helv. chim. acta 23, 729 (1940).



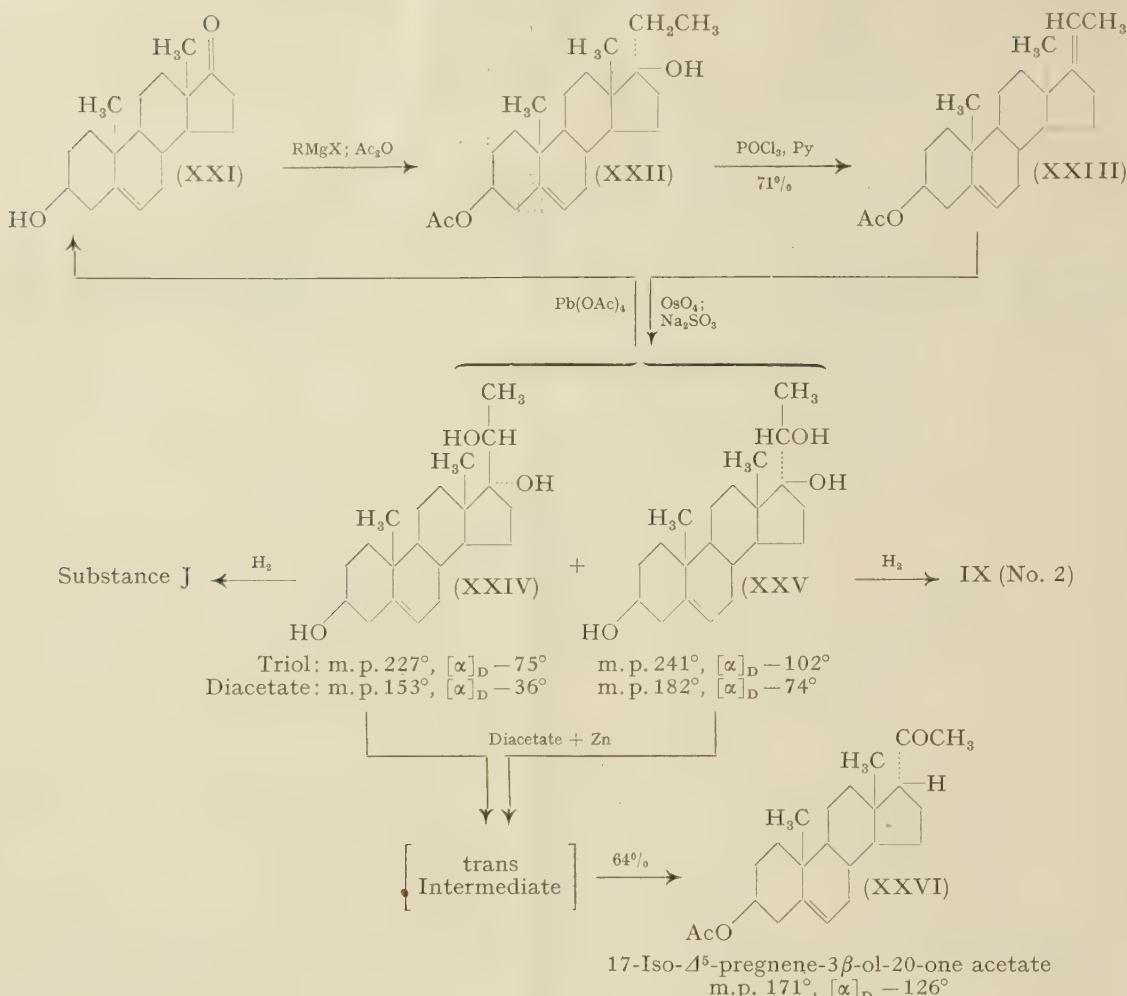
One instance of the reaction in which inversion does not occur is in a series of experiments reported by BUTENANDT<sup>1</sup> and further clarified by PRINS and REICHSTEIN<sup>2</sup>. A crystalline and apparently homogeneous 17-ethylene XXIII prepared by the dehydration of the ethylcarbinol from dehydroepiandrosterone on hydroxylation afforded a separable mixture of two triols that were shown to contain the 17,20-glycol grouping by cleavage with lead tetracetate to XXI. PRINS and REICHSTEIN found that the triols are converted by hydrogenation into products identical with Substance J and the 17-isopregnatriol No. 2 (IX), and hence the unsaturated triols are assigned the formulas XXIV and XXV. The nature of the isomers could also be deduced from the mode of their formation. The 17-ethylene prepared by dehydration would be expected to consist solely or largely of the *trans* isomer XXIII, and the chief product of hydroxylation should be the 17 $\alpha$ ,20 $\beta$ -diol XXIV resulting from rear-bond attack. The other isomer must arise from front bond hydroxylation of the *trans* ethylene, in

analogy to the formation of Compound IX as a companion of Substances J and O, and therefore should be a 20 $\alpha$ -compound of the 17-isoallopregnane series. The fact that the major reaction product XXIV is less levorotatory than the isomer XXV substantiates these deductions.

The diacetates of the isomers XXIV and XXV undergo the Serini reaction and, according to BUTENANDT, afford the same product, the 17-isopregnolone XXVI. The reaction of the first isomer XXIV is analogous to the results in the second and third examples already cited, for again a 17 $\alpha$ ,20 $\beta$ -diol reacts with inversion at C<sub>17</sub>. The 20 $\alpha$ -isomer XXV of the 17-isoallopregnane series, however, reacts without transposition of the side chain from the original position. No evidence is available to reveal the mechanism of the Serini reaction. It may proceed through an enol acetate, a 17,20-oxide, or a cyclic ortho ester. An empirical correlation of the facts can be made on the assumption that the starting material undergoes trans elimination or cyclization to an intermediate that is designated *cis* or *trans* according to whether carbon atom 21 is toward the ring system or away from it. The results at hand indicate that a *trans* intermediate, whether derived from a 20 $\alpha$ -compound of the 17-

<sup>1</sup> A. BUTENANDT, J. SCHMIDT-THOMÉ, and H. PAUL, Ber. Dtsch. chem. Ges. 72, 1112 (1939).

<sup>2</sup> D. A. PRINS and T. REICHSTEIN, Helv. chim. acta 23, 1490 (1940).



normal series (XVII, XIX, XXIV) or from a 20 $\alpha$ -compound of the 17-iso series (XXV), affords a final product with an  $\alpha$ -oriented side chain; a cis intermediate derived in the one known instance from a 20 $\beta$ -17-iso compound (XV) yields a  $\beta$ -oriented 20-ketone. We would therefore predict, on the basis of the evidence cited, that a 20 $\alpha$ -compound of the natural series would react through a cis intermediate without inversion at C<sub>17</sub>; Substance O, for example, should yield allopregnane-3 $\beta$ -ol-20-one.

On the other hand, the present evidence concerning the Serini reaction may be faulty; the one reported instance of retention of configuration (XVIII) is not well documented and has not been confirmed.

#### Configuration of Sterols and Bile Acids at C<sub>20</sub>

Several pairs of 20-epimeric nor and bisnor bile acid derivatives of the normal and 20-iso series have been characterized with respect to optical rotation. If an acid or ester of either series is compared with a 20-hydroxypregnane in terms of MARKER's<sup>1</sup> empirical rule for the prediction of configurational relationships on the assumption that the ring system attached to C<sub>20</sub> has an ordinal number approximately the same as that of an isopropyl group, it is found that substitution of any of these acid or ester groups for the hydroxyl group is not attended with change in configurational series.

<sup>1</sup> R. E. MARKER, J. Am. chem. Soc. 58, 976 (1936).

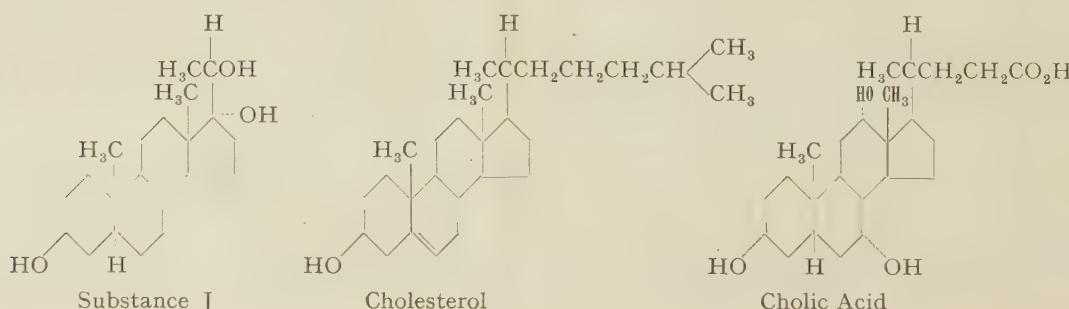


Table III  
3,12-Dihydroxybisnorcholanic Acids

Hydroxyl groups	Derivative	[ $\alpha$ ] <sub>D</sub>	
		Normal ser.	20-Iso ser.
3 $\alpha$ ,12 $\beta$	Methyl ester	+38°	+10°
3 $\alpha$ ,12 $\beta$	Methyl ester acetate	+59°	+20°
3 $\alpha$ ,12 $\alpha$	Methyl ester	+40°	+21°
3 $\alpha$ ,12 $\alpha$	Methyl ester acetate	+88°	+101°

Each of four known derivatives of 3 $\beta$ -hydroxynorcholanic acid is slightly more dextrorotatory than the corresponding 20-iso compound<sup>1</sup> (average increment in [M]<sub>D</sub> +14°). Three of four of the 3,12-dihydroxybisnorcholanic acid derivatives is more dextrorotatory than the 20-epimer<sup>2</sup> (see table); the one instance of reversal is of minor order. The comparisons as a whole thus indicate that these acidic groupings, and hence the terminal parts of the sterol and bile acid side chains, probably are in the  $\beta$ -orientation.

*Note added to proof, July 31, 1948:* Since this paper was submitted, Dr. C. W. SHOPPEE has kindly informed us that he has investigated the Serini reaction of Substance 0 diacetate with a result contrary to that predicted above and Dr. HUANG-MINLON in our laboratory has reinvestigated the Serini reaction of the diacetates of triols XXIV and XXV and found that, contrary to BUTENANDT's statement, both substances react with inversion. The apparent discrepancy in the evidence of the configurations of triols Nos. 1 and 2 therefore vanishes and the evidence of SALAMON and REICHSTEIN, coupled with the analysis of molecular rotation differences presented above establishes the configurations: No. 1,

<sup>1</sup> PL. A. PLATTNER and J. PATAKI, Helv. chim. acta 26, 1241 (1943).

<sup>2</sup> M. SORKIN and T. REICHSTEIN, Helv. chim. acta 27, 1631 (1944); 28, 875 (1945).

20 $\alpha$ ; No. 2, 20 $\beta$ . Triol XXV should be formulated as the 3 $\beta$ ,17 $\beta$ ,20 $\beta$ -triol; the other assignments of configuration remain valid.

#### Zusammenfassung

Sieben inaktive Begleit-Corticosteroide, die von REICHSTEIN und anderen aus der Nebennierenrinde isoliert worden sind, enthalten ein Asymmetriezentrum in C<sub>20</sub>. Es sind bisher sind noch keine Schlußfolgerungen bezüglich der Konfiguration der natürlichen Substanzen in diesem Zentrum relativ zum Rest des Moleküls gezogen worden.

In der vorliegenden Abhandlung wird darauf hingewiesen, daß die Konfiguration an Hand der Betrachtung des Hindernisseffekts, welcher wahrscheinlich den sterischen Lauf der Reaktionen, die zur Partialsynthese der Verbindungen dieser Gruppe angewendet werden, reguliert, mit ziemlicher Sicherheit abgeleitet werden kann. Auf diese Weise sind die Konfigurationen aller sieben natürlichen Steroide festgesetzt und mit den Bezeichnungen der vorgeschlagenen Nomenklatur für die Beschreibung der Konfiguration in C<sub>20</sub> relativ zu der in C<sub>17</sub> unter Bezugnahme auf ein zyklisches Zwischenprodukt von festgesetzter geometrischer Orientierung ausgedrückt worden.

Die Konfiguration in C<sub>20</sub> einiger synthetischer 20-Oxy-Verbindungen der 17-Isoallo pregnan- und 17-Iso- $\Delta^5$ -pregnen-Reihe sind durch Vergleich mit den entsprechenden 17-Normal-Verbindungen mit Hilfe der Methode des Molekularrotationsunterschiedes nach BARTON abgeleitet worden. Im Falle zweier epimerischer 17-Isoallo pregnan-3, $\beta$ 17 $\beta$ ,20-triole sind die optischen Eigenschaften nicht entscheidend und zwei Serien von experimentellen Tatsachen scheinen sich zu widersprechen.

Experimentelles Beweismaterial, das erst nach der Fertigstellung dieser Abhandlung beigebracht worden war, zeigt, daß eine der Literaturangaben unrichtig ist, wie in der «Note added to proof» erwähnt worden ist.

In der Abhandlung ist eine Reihe von Vorschlägen für die Standardisierung der Nomenklatur der Steroide eingeschlossen.

## Warum sterben so wenig Menschen eines natürlichen Todes?<sup>1</sup>

Von R. RÖSSELE<sup>2</sup>, Berlin

Dem natürlichen Tode steht der unnatürliche gegenüber. Dabei denken wir aber nicht an den gewaltsamen Tod durch Krieg, Verbrechen und Unfälle, sondern auch an den Tod durch Seuchen, ja durch Krankheiten überhaupt. Denn allzu leicht vergißt man, daß im Grunde der Tod durch ein Krebsleiden oder durch einen Schlaganfall kein natürlicher Tod ist.

Es wiederholt sich in dieser falschen Einstellung zur Frage der Todesursache die allgemeine Regel, daß man geneigt ist, eine pathologische Erscheinung nicht mehr als abnorm anzusehen, wenn sie zur Regel geworden

ist. Über diese Verschiebungen des Normbegriffes ließe sich viel sagen. Im vorliegenden Zusammenhang soll nur festgelegt sein, daß der Tod an Krankheiten kein natürliches Sterben ist.

Der physiologische Tod ist die Folge des Erlöschens der Lebenskraft durch den Prozeß des Alterns, der uns in seinem Wesen noch durchaus rätselhaft ist, obwohl wir die im Körper durch das «Vergreisen» gesetzten anatomischen und funktionellen Auswirkungen einigermaßen kennen. Den geheimen Mechanismus des natürlichen Alterstodes kennen wir nicht, nur die in ihrer Seltenheit so großartige Erscheinung des «Hinüberschlafens», das der feinsinnige Maler der Biedermeier-

<sup>1</sup> Nach einem Vortrag in der Naturforschenden Gesellschaft Basel.

<sup>2</sup> Pathologisches Institut der Universität Berlin.

zeit CARL SPITZWEG wundervoll mit dem folgenden «Epilog» gezeichnet hat:

Oft denk' ich an den Tod, den herben,  
Und wie am End' ich's ausmach ??!  
Ganz sanft im Schlafe möcht' ich sterben —  
Und tot sein, wenn ich aufwach!

Wir fragen: kommt denn ein solcher idealer Tod, ohne jede Krankheit, überhaupt vor? Die Verwandten, ja selbst der behandelnde Arzt können darüber kein Urteil haben, weil bei greisenhaften Personen erfahrungsgemäß sogar schwere organische Erkrankungen symptomlos verlaufen können. Bleibt also nur der Nachweis durch die Leichenöffnung, daß der Verstorbene nur die anatomischen Zeichen des vorgeschrittenen und harmonischen Alterns, aber keine der bekannten tödlichen Krankheiten gehabt hat. Solche Fälle sind jedem erfahrenen Pathologen bekannt, wohl aber sehr selten. Sie lassen bei ihm auch leicht den Stachel leisen Zweifels zurück, ob er nicht doch vielleicht eine tödliche Erkrankung, möglicherweise noch unbekannter Natur, übersehen haben könnte.

Überdies ist es ohnehin praktisch nicht berechtigt, einen so scharfen Nachweis für den reinen Alterstod zu verlangen. Auch die in Freiheit lebenden alten Tiere erliegen, sofern sie nicht wegen ihrer größeren Wehrlosigkeit leichter eine Beute ihrer Feinde werden, infolge der Altersschwäche einer hinzukommenden Krankheit. Auch für den Menschen wäre es übertrieben, leugnen zu wollen, daß hinter vielen, insbesondere akuten infektiösen tödlichen Krankheiten hochbetagter Personen als wahre Todesursache Altersschwäche steckt, wenn auch in amtlichen Registern diese Rubrik unter den Todesursachen einen Umfang zeigt, der vom wissenschaftlich-biologischen Standpunkt aus nicht begründet ist.

Infolge der Seltenheit und der mit einiger Unsicherheit behafteten Feststellbarkeit des natürlichen Altersodes des Menschen wissen wir im Grunde genommen über eine der wichtigsten Grundfragen der Anthropologie nicht Bescheid, nämlich über die artgemäße Lebensdauer des Menschen. Naturvölker gibt es nicht, und unter den so genannten herrscht eine durchschnittliche Frühsterblichkeit. Unmittelbar und mittelbar hängt dies im wesentlichen mit dem Leben in extremen Klimaten zusammen. Demgegenüber zeigt der zivisierte Mensch in sehr verschiedenen Gegenden und aus verschiedenen «Völkern» eine größere und weitgehend übereinstimmende Lebenserwartung, was angesichts der ihn noch mannigfacher bedrohenden Gefahren, den speziell lebensverkürzenden Einflüssen der Zivilisation, auf den ersten Blick überraschen kann. Aber diese hat ja viele dieser Gefahren gebannt.

In einer Arbeit aus dem Jahre 1934 hat der bekannte Biostatistiker der John-Hopkins-Universität, RAYMOND PEARL<sup>1</sup>, für die Angehörigen von 20 verschiedenen Kulturvölkern und für den Zeitraum der beiden

ersten Jahrzehnte unseres Jahrhunderts eine durchschnittliche Lebenserwartung von 50 Jahren (genau 49,47) errechnet; für die Schweiz lautet die Zahl für 1901–1910 für Männer 49,25 Jahre, für Frauen 52,15 Jahre; für Deutschland (1901–1910) für Männer 44,82 und für Frauen 48,33 Jahre. Seitdem hat sich die durchschnittliche Lebenserwartung bekanntlich noch stark, nämlich um 20 Jahre seit den achtziger Jahren, verbessert. Nach einer Berechnung von G. WOLF im Jahre 1936 betrug sie in Deutschland 56,0 für Männer und 58,8 Jahre für Frauen; nach HEBENSTREIT<sup>1</sup> (1941) dürfte sie für Neugeborene auf 60 Jahre, für einjährige Kinder sogar auf 65 Jahre in Deutschland angesetzt werden; sie betrug nach einer Mitteilung des Statistischen Amtes des Kantons Baselstadt für Neugeborene in der Schweiz im Zeitraum 1939–1944 für Männer 62,68, für Frauen 66,96 Jahre<sup>2</sup>.

Rechnen wir die natürliche Lebensdauer des Menschen mit den Worten der Bibel bescheiden auf 70 bis 80 Jahre, so hätten wir es heute noch mit einer Lebensverkürzung von rund 10 Jahren zu tun.

Bevor wir auf die Hauptfrage eingehen, welche Ursachen dieser Einbuße an Leben zugrunde liegen und wie sie im einzelnen zu bewerten sind, lassen Sie mich noch kurz einige wesentliche Vorfragen erledigen.

Die erste Frage ist die: Wie viele Menschen erleben denn überhaupt die ganze menschliche Strecke zu Ende?; die zweite Frage: Worauf beruht dieses Erleben?; die dritte Frage: Haben alle «normalen» Menschen von vornherein die gleiche Lebenspotenz?; die vierte Frage: Woran sterben die Langlebigen?

Die erste Frage kann, streng genommen, nicht generell beantwortet werden, da Langlebigkeit bei verschiedenen Völkern verschieden häufig vorzukommen pflegt. Nach Berechnungen von R. PEARL<sup>3</sup>, denen ein ähnliches Kollektiv aus dem europäisch-nordamerikanischen Kulturreis, wie oben bei der Berechnung der durchschnittlichen Lebenserwartung, zugrunde liegt, erreichen unter 100 Personen 14 ein Alter von 80 Jahren, bereits nur noch 6 ein Alter von 85 Jahren; nicht ganz 2% werden 90 Jahre und nur 4 auf 1000 werden 95 Jahre alt. In Norwegen gibt es mehr als 6mal soviel 92jährige als in der Schweiz (T. KEMP<sup>4</sup>). Von 100 000 Menschen werden nach T. E. YOUNG<sup>5</sup> nur 30, und zwar 9 Männer und 21 Frauen, 100 Jahre alt.

Was sind das für Menschen, die ein überdurchschnittliches Alter erreichen; sind es Glückspilze, denen der

<sup>1</sup> H. HEBENSTREIT, Zentralbl. f. Gewerbehygiene, H. 7 (1941).

<sup>2</sup> Lehrreich ist der Vergleich zwischen folgenden zwei Angaben: McDONELL und GLOVER haben das durchschnittliche Todesalter von vielen Tausenden von Römern aus den ersten 3–4 Jahrhunderten n. Chr. auf Grund von Inschriften auf rund 22 Jahre errechnet; nach PEARL (in der oben angegebenen Arbeit) betrug die Lebenserwartung für Indien am Anfang des 20. Jahrhunderts auch nur rund 22,6 Jahre für Männer, 23,3 Jahre für Frauen.

<sup>3</sup> R. PEARL, Human Biology 3, 245 (1931).

<sup>4</sup> T. KEMP, Altern und Lebensdauer, Handbuch der Erbbiologie des Menschen, 2 Bde. (Springer, Berlin 1940).

<sup>5</sup> T. E. YOUNG, Centenarians and the duration of the human race (London, 1905).

Zufall die Begegnung mit tödlichen Lebensgefahren erspart hat oder vital Begabte, Lebenskünstler im wahrsten Sinn des Wortes, die auf Grund ihrer Anlagen, d.h. einer konstitutionellen Widerstandsfähigkeit, Angriffe, denen der Durchschnittsmensch erliegt, nicht nur überwinden, sondern vielleicht sogar gestählt überstehen. In der Tat ist das letztere ausschlaggebend: *die Langlebigkeit ist eine erbliche Begabung*; Menschen, welche von zwei langlebigen Eltern stammen, haben eine um ein Vielfaches größere Aussicht, ein hohes Alter zu erreichen als Kinder von kurzlebigen Eltern. Der Beweis hiefür ist sowohl statistisch für menschliche Familien als experimentell für Kreuzungen zwischen lang- und kurzlebigen Rassen der Obstfliege *Drosophila* erbracht (HYDE, LUERS, PEARL<sup>1</sup>).

Die Begabung zum langen Leben kann nun aber einen doppelten Grund haben. Es kann sich dabei, wie gesagt, um die Ausstattung der erblichen Konstitution mit einem besonderen Gen oder einer besonderen Genkombination, sozusagen um ein Gen «verstärkte Lebenskraft», also um eine positive Anlage, um Resistenz gegen Infektion, gegen Abnutzung usw. handeln. Der gleiche Erfolg wäre aber auch durch einen sozusagen negativen Zustand gesichert, d.h. durch die Abwesenheit von erblichen Belastungen, von Minderwertigkeiten in der Konstitution.

Für unsere spätere Hauptfrage, welchen Umständen es denn nun zuzuschreiben ist, daß die meisten Menschen eben vorzeitig sterben, wäre eine Klarstellung dieser doppelten Möglichkeit des positiven oder des negativen Charakters der Begabung zum langen Leben nötig. Die individuelle Lebenskraft können wir nicht vorausbestimmen; dafür gibt es keinen Test; oder vielmehr: die Dauerhaftigkeit trotz Umwelt, das lange Leben selbst ist der Test. Hingegen läßt sich zur Frage der lebensverkürzenden Minderwertigkeiten, wie wir sehen werden, etwas aussagen:

Die Beantwortung der zweiten Frage, worauf die Erreichung hoher Jahre beruhe, ist aber mit dem Hinweis auf glückliche Lebensumstände und eine widerstandsfähige Konstitution nicht erschöpft; insbesondere bedarf die letztere noch einer genaueren Kennzeichnung. In der überwiegenden Zahl der Fälle von ausgesprochener Langlebigkeit läßt sich nachweisen, daß sie eine erbliche Eigenschaft ist. Die Untersuchung der Verwandtschaft von Greisen und die Analyse beliebiger Stammbäume auf die Häufung darin vorkommender hochbetagt Gestorbener haben den statistischen Nachweis erbracht, daß Langlebigkeit vererbt wird, und zwar, wie mein Schüler J. GENSCHEL<sup>2</sup> wahrscheinlich gemacht hat, nach der Art dominanter Gene. Ihr gegenüber gibt es nach PEARSON (zitiert nach

KEMP<sup>3</sup>) auch eine erbliche Kurzlebigkeit. Daß es rassenmäßige Unterschiede in bezug auf Langlebigkeit gibt, haben die bereits oben angeführten Untersuchungen an dem berühmtesten Objekt der Vererbungsforschung, der Obstfliege *Drosophila*, ergeben. Daß man beim Menschen keine Mendel-Zahlen in der Nachkommenschaft Langlebiger erwarten kann, liegt angesichts der vielen Möglichkeiten des Nichterlebens eines vorbestimmten hohen Alters durch übermächtige Krankheiten, Unfälle, Krieg usw. auf der Hand (sogenannte latent gebliebene Langlebigkeit). Immerhin sind die für den Menschen gewonnenen Zahlen schon sehr eindrucksvoll. Von hundert Langlebigen (über 70 Jahre) hat fast die Hälfte (45,8%) zwei langlebige Eltern gehabt und nur 2,7% zwei kurzlebige Eltern; bei den über 90 Jahre alt gewordenen Personen erhöht sich das Vorkommen langlebiger Eltern (Vater oder Mutter, oder beide) auf 86 vom Hundert.

*Worin besteht nun diese Begabung zum langen Leben?* Alles spricht dafür, daß kein einzelnes Gen, sondern eine Genkombination dafür maßgebend ist, ähnlich wie bei der Musikalität, die in ihrer Vollkommenheit von einer ganzen Anzahl von Teilbegabungen abhängig ist. Zu den inneren Bedingungen der Langlebigkeit wird man in erster Linie zählen dürfen, daß der Mensch «hochwohlgeboren», d.h. frei von Bildungsfehlern, genetisch gesprochen, von Letalfaktoren, ist. Es ließen sich zahlreiche Beispiele dafür anführen, wie gelegentlich auch kleine Mißbildungen sich lebensverkürzend auswirken können, wie manche Entwicklungsstörungen unter Umständen zu Krankheiten werden können. Es seien als Beispiele nur zwei Fälle von schwererer angeborener Belastung genannt, die dies veranschaulichen sollen. Im ersten Fall handelt es sich um eine gestaltliche Mißbildung, die Zystennieren; sie töten als erbliche Mißbildung häufig schon die Neugeborenen, aber sie verhindern so gut wie immer ein langes Leben, auch wenn sie die Gefahr der Niereninsuffizienz erst nach Jahrzehnten heraufbeschwören. Das zweite Beispiel betrifft eine chemische Mißbildung des Blutes, die bekannte erbliche Bluterkrankheit (Hämophilie). Selbst harmlose Wunden setzen den Träger sein Leben hindurch dauernd der Gefahr der Verblutung aus. Von 50 mit angeborenen Herzfehlern Behafteten erreichen nur 4 ein Alter zwischen 50 und 59 Jahren (W. KOCH<sup>1</sup>).

Als einen zweiten für die Erreichung hohen Alters nötigen Faktor kann man langsames Altern, d.h. geringes Abnutzungstempo der Gewebe, Erhaltung der regeneratorischen Ersatzleistungen und vor allem eine «Harmonie» im Altersprozeß ansehen. Das geht am besten aus der Lebensgefährdung durch disharmonisches Altern hervor, etwa der vorzeitigen Erschöpfung der Kreislauforgane, der senilen Demenz.

Als eine dritte für Langlebigkeit erforderliche Eigenschaft erscheint eine Fähigkeit zur Anpassung im wei-

<sup>1</sup> R. PEARL, Quart. Rev. Biol. 3, 391 (1928). — R. PEARL und R. DEW. PEARL, *The ancestry of the long-lived* (Johns Hopkins Press, Baltimore, 1934).

<sup>2</sup> J. GENSCHEL, *Natur und Mensch*, Inaug.Diss. (Jena 1922).

<sup>3</sup> T. KEMP, *Altern und Lebensdauer*, Handbuch der Erbbiologie des Menschen (Springer, Berlin 1940).

<sup>1</sup> W. KOCH, Zieglers Beitr. pathol. Anat. 96, 508 (1936).

testen Sinne des Wortes, d.h. Fähigkeit zu geforderten Mehrleistungen der Organe, Gewöhnungen an ungewöhnliche Umweltbedingungen, wie tropisches Klima, Erwerbung von Immunitäten u.dgl.

Die Erfahrung, daß Langlebigkeit in Familien auftaucht und wieder verschwindet, ist eben am ehesten mit der Annahme vereinbar, daß sie auf Polymerie beruht, d.h. daß es zu ihrer Verwirklichung nicht eines, sondern mehrerer Genpaare bedarf, und daß nur der Besitz aller oder der Mehrzahl derselben eine mehr oder minder vollkommene Begabung zum langen Leben gewährleistet. Mit der Notwendigkeit mehrfacher Realisationsfaktoren würde sich auch die Tatsache, daß auch kurzlebige Eltern gelegentlich langlebige Kinder zeugen, erklären.

Damit wäre auch unsere dritte Frage, nämlich ob alle wohlgeborenen Menschen die Anwartschaft auf einen physiologischen Alterstod haben, dahin beantwortet, daß auch im Bereich einer gesundhaften Entwicklung die natürliche Lebensgrenze je nach der Variationsbreite der «normalen» Konstitutionen möglicherweise um mehr als ein Jahrzehnt schwankt; dies würde mit der täglichen Erfahrung übereinstimmen, daß gesund Alternde zu verschiedenen Zeiten die bekannten Alterszeichen, etwa an Haut (Runzeln), Haaren (Ergrauen), Gebiß, Geschlechtsorganen, Gehirn, erkennen lassen.

Wir sind bei der Erörterung der natürlichen Lebensaussichten zuerst davon ausgegangen, daß es sich bei den späteren Hochbetagten um normale Durchschnittsmenschen handle, die nicht durch offensichtliche, schon angeborene Fehler gefährdet sind. Am Beispiel der Zystennieren und der Hämophilie ist gezeigt worden, wie solche Fehler noch lange nach der Geburt sich tödlich auswirken können. Weitere Beispiele für die Begrenzung der Lebensaussichten durch Fehlentwicklungen hat in einer eindrucksvollen Untersuchung WALTER KOCH, z.T. mit zahlenmäßig unterlegten Prognosen, gebracht.

Wie steht es aber mit der Mortalität der Langlebigen überhaupt? Vermag nicht eine Todesursachenstatistik der hochbetagten Gestorbenen einen tieferen Einblick in die Natur der Langlebigkeit zu vermitteln? Unterscheidet sich die Zusammensetzung der Todesursachen bei Greisen wesentlich von derjenigen bei jüngeren Jahrgängen, wobei wir natürlich zum Vergleich nicht das Kindesalter brauchen können, sondern nur die tödlichen Krankheiten der mittleren Lebensalter.

Im Anschluß an die obige Erörterung der Bedeutung von Anomalien für die Lebensdauer wäre zunächst festzustellen, daß — wie zu erwarten — angeborene Mißbildungen an den inneren Organen von Greisen vermißt werden, sofern es sich nicht um belanglose Variationen der Form und stofflichen Zusammensetzung handelt; ebenso harmlos pflegen die erst im höheren Alter auftretenden Fehlbildungen, wie Gefäßmäler, Warzen und dgl. zu sein.

Versuche, die Besonderheiten der Krankheiten und Todesursachen der Greise zu kennzeichnen, sind auf statistischem Weg öfters gemacht worden — leider lassen sich die einzelnen Arbeiten nicht ganz miteinander vergleichen, weil als Maßstab der Langlebigkeit verschiedene Altersgrenzen angenommen wurden: von meinen Schülern J. GENSCHEL<sup>1</sup> und H. BÖNING<sup>2</sup> die Erreichung von 75 bzw. 80 Jahren; G. B. GRUBER (1924) ging auf 70 Jahre, ILSE BÖNING<sup>3</sup> auf 60 Jahre zurück und R. UFER<sup>4</sup> faßte gar nur die ganze Altersgruppe über 55 Jahre als Langlebige zusammen.

Man kann das im ganzen magere Ergebnis dieser Arbeiten dahin kennzeichnen, daß weder im positiven noch im negativen Sinn die Mortalität der ältesten Menschen besondere Züge besitzt; positive Züge bestanden etwa in überraschender Häufung bestimmter Organkrankheiten. In dieser Beziehung müssen etwaige hohe Zahlen kritisch betrachtet werden; es ist klar, daß chronische Leiden mit ausgesprochen langsamer Entwicklung ohne unmittelbare oder frühzeitige Gefährdung des Lebens sich mit zunehmendem Alter häufen und verstärken müssen; dazu gehören etwa die Arteriosklerose in ihren verschiedenen Formen und Graden, die langsam sich entwickelnden Krebse, die Prostatahypertrophie alternder Männer. Nicht einmal das Sterben der Greise und Greiseninnen an Lungenentzündungen dürfen wir als einen Ausdruck besonderer Altersdisposition betrachten, da jede Art von Hinfälligkeit zu sekundären Lungenaffektionen, auch in jüngeren Jahren führt, und in solchen Fällen die letzteren doch nicht als die eigentlichen Todesursachen (oder selbständige tödliche Erkrankungen) angesehen werden dürfen.

Auch in negativer Hinsicht zeichnet sich die Sterblichkeit der Greise an Krankheiten nicht aus; gewiß fällt bei den Sektionen Hochbetagter zuweilen die Abwesenheit ausgesprochener Alterszeichen auf, etwa die wohlerhaltenen fleckenlosen und zarten Schlagadern, aber im ganzen bieten sie doch das Bild der langsamen allgemeinen Steigerung der bekannten Altersprozesse. Auch Zäsuren in bezug auf organische Krankheiten, die noch in der vorhergehenden Altersgruppe stark vertreten sind, aber bei Hochbetagten fehlen, sind nicht vorhanden und ließen, wenn vorhanden, auch die Erklärung zu, daß es sich um Krankheiten handeln könnte, welche alle ihnen verfallenen Menschen bis zum Eintritt ins Greisenalter ausgemerzt haben könnten. Diese Frage erhebt sich besonders angesichts der Unstimmigkeit der Meinungen darüber, ob der Krebs im hohen Alter weniger Opfer fordert als in den Fünfzigerjahren, wo er, absolut genommen, am häufigsten ist. H. BÖNING<sup>2</sup> will am Sektionsmaterial des Jenaer Pathologischen Instituts ein Absinken der Todesziffer

<sup>1</sup> J. GENSCHEL, Inaug.Diss. (Jena 1922).

<sup>2</sup> H. BÖNING, Z. Konst.Lehre 8, 459 (1922).

<sup>3</sup> I. BÖNING, Inaug. Diss. (Kiel 1933).

<sup>4</sup> R. UFER, Über Todesursachen bei Greisen, Inaug. Diss. (Kiel 1937).

an Krebs bei den Höchstaltrigen gefunden haben; aber ein solches rechnerisches Ergebnis ist trotz der ärztlichen Zuverlässigkeit der ihm zugrunde liegenden Diagnose doch zu sehr von Zufälligkeiten der Zusammensetzung des Krankenmaterials abhängig. Ein Seltenerwerden des Karzinoms jenseits des 75. Lebensjahres verzeichnet auf Grund autoptischer Beobachtung auch SCHLESINGER<sup>1</sup>, wobei allerdings einzelne Krebslokalisationen, wie Harnblase, Lunge und Pleura eine Ausnahme machen sollen. LENTZ<sup>2</sup> bemerkt, daß bei Krebs jenseits des 80. Lebensjahres selten eine erbliche Belastung zu finden sei (die er sonst bei Krebsleiden hoch einschätzt). Ob man aber überhaupt das Krebsleiden als eine Einheit bei der aufgeworfenen Frage nach ihrem Vorkommen im höheren Alter ansehen darf, erscheint angesichts der so verschiedenen Ursachen der Krebse und des grundsätzlichen Fehlers, der damit in der übrigen Krebsforschung gemacht wird, sehr fraglich.

H. BÖNING<sup>3</sup> fand bei 100 Personen zwischen 80 und 96 Jahren (durchschnittlich 83,4 Jahre) 12% maligne Tumoren (davon 10% Karzinome), GENSCHEL<sup>4</sup> in Familien Langlebiger 6,4% Krebse, G. B. GRUBER bei Sektionen von Personen von 70 Jahren und darüber 18,8% Geschwülste, UFER<sup>5</sup> bei der gesamten Altersgruppe vom 55. Lebensjahr ab noch rund 34% (Grundzahl 2486 Tote).

Die Frage kann nur auf eine pathologisch-anatomische Basis gestellt werden, da sich heute noch viel zu viel Krebse der klinischen Diagnose entziehen, und zwar gerade auch bei Kranken in hohem Alter. Deshalb sind zu ihrer Lösung auch die amtlichen Todesstatistiken und die Zählungen der Versicherungsgesellschaften untauglich. PEARL und RAENKHAM<sup>6</sup> haben deshalb in ihrer Untersuchung über die «konstitutionellen Faktoren bei der Sterblichkeit der Langlebigen» auf die Berücksichtigung der Geschwülste unter den Todesursachen derselben verzichtet und auch wegen der gleichen Unsicherheit in bezug auf die mit Krebsleiden am Krankenbett häufig verwechselte Altersschwäche diese aus ihren Berechnungen ausgeschaltet. Sie haben aber den Versuch gemacht, eine Einteilung der übrigen Krankheiten nach Organen, also nach dem Prinzip der speziellen Pathologie vorzunehmen und diese auf ihre Altersverteilung zu prüfen. Indem sie die Gestorbenen (5,2 Millionen weiße Bürger der Vereinigten Staaten Nordamerikas nach der amtlichen Statistik von 1923 bis 1927) in vier Altersklassen von 20–24, 40–44, 60–64 und in Personen von über 90 Jahren schieden, sind sie zu folgender eigentümlicher Auffassung gelangt. Die Todesfälle bei den letzteren, im ganzen 73 320, betreffen in unterschiedlicher Weise die Organe des menschlichen Körpers und verteilen sich nicht

<sup>1</sup> H. SCHLESINGER, Die Krankheiten des höheren Lebensalters (Hoelder, Wien 1914).

<sup>2</sup> O. LENTZ, Arb. aus d. Staatl. Inst. f. exp. Therapie 45 (Frankfurt a. M. 1947).

<sup>3</sup> H. BÖNING, Z. Konst. Lehre 8,459 (1922).

<sup>4</sup> J. GENSCHEL, Natur und Mensch, Inaug.Diss. (Jena 1922).

<sup>5</sup> R. UFER, Über Todesursachen bei Greisen, Inaug. Diss. (Kiel 1937).

<sup>6</sup> R. PEARL und R. RAENKHAM, Human Biology 4, 80 (1932).

gleichmäßig auf die beiden Geschlechter, indem wieder mehr Frauen als Männer jenes hohe Alter erreichen. In den jugendlichen Altersklassen überwiegen die Todesfälle aus Krankheiten der Atemwege, der Verdauungsorgane, der Harn- und Geschlechtsorgane und der Haut. Diesen Organen sei gemeinsam, den Gefährdungen durch die Umwelt wegen ihres «contact with the external environment» stärker ausgesetzt zu sein. Die Sterblichkeit im hohen Alter weise hingegen eine Bevorzugung jener inneren Organe auf, welche nicht in unmittelbarem Kontakt mit der Außenwelt stünden. So machten die Herz- und Gefäßkrankheiten über 45% aller Todesfälle im hohen Alter aus. Außer den Kreislauforganen zählen PEARL und RAENKHAM<sup>1</sup> zu dieser Gruppe die Bewegungsorgane (Skelett und Muskeln), das Nervensystem und die innersekretorischen Drüsen. Die Sterblichkeit der Greisen an Krankheiten der Organe dieser Gruppe übertreffe um mehr als das Doppelte die Sterblichkeit der Jugendlichen an den gleichen Krankheiten. Im einzelnen wird noch die Sterblichkeit der mindestens 90jährigen an chronischer Nephritis mit 10,6% für Männer und 8,2% für Frauen, diejenige an Apoplexie für Männer mit 9,8% und für Frauen mit 10,6% angegeben; diese beiden gehören in der großen Mehrzahl natürlich zu den Gefäßkrankheiten. Herz, Arterien, Nieren und Gehirn als Sitz der tödlichen Greisenkrankheiten machen nach den Verfassern rund 75% aller Lokalisationen aus.

Es erscheint zweifelhaft, ob die Erklärung des Unterschiedes der Sterblichkeit in verschiedenen Lebensaltern durch PEARL und RAENKHAM<sup>1</sup> biologisch zutrifft; kurz gesagt: die Mortalität wäre eine Funktion der Größe der Exposition, abhängig von der Topographie der Organe. Aber das der Umwelt exponierteste Organ, die Haut, spielt unter den Lokalisationen tödlicher Krankheiten überhaupt eine sehr kleine Rolle, was mit dem besten Selbstschutz zusammenhängen kann; die «geschütztesten», weil tiefer gelegenen Organe wie Muskulatur, Skelett, endokrines System, sind in jedem Lebensalter für die Todesursachenstatistik belanglos. Die Atmungsorgane dürften in Wirklichkeit zu allen Lebenszeiten als Eintrittspforten lebensgefährlicher Schädigungen die gleiche Bedeutung haben. Die amtlichen Statistiken auf Grund ärztlicher Totenscheine sind nun überhaupt keine geeigneten Unterlagen, um biologische Deutungen der Sterblichkeit in verschiedenen Lebensaltern zu bieten. Es kommt hinzu, daß die nicht zu bezweifelnde Zunahme der Krankheiten der Kreislauforgane im hohen Alter nicht eine Angelegenheit der topographischen Situation, sondern eine Funktion der Zeit ist; alle pathologischen Prozesse von ausgesprochener Chronizität und Unheilbarkeit müssen schließlich zur Störung und Zerstörung lebenswichtiger Organe führen, besonders wenn der krankhafte Prozeß sich örtlich dem natürlichen Abbau

<sup>1</sup> R. PEARL und R. RAENKHAM, Human Biology 4, 80 (1932).

prozeß hinzugesellt, wie die Arteriosklerose der Alterung der Gefäße, das Emphysem der Alterung der Lunge usw. Schließlich sei ganz einfach und klar zugestanden, daß es schon deshalb keine befriedigende Statistik der Todesursachen geben kann, weil wir die wahren Todesursachen einfach nicht erfassen und daher auch das biologische Problem des reinen Alterstodes nicht lösen können. Mag er durch Krankheiten getarnt oder nicht getarnt sein, wirklich erfaßt wird er auch anatomisch nicht.

Welches nun auch die Natur des reinen Alterstodes sei, sicher ist, daß er selten ist und daß sich bis ins hohe Alter hinein gewisse tödliche Krankheiten häufen. Damit stehen wir dann vor einer neuen Hauptfrage: Welche tieferen Ursachen haben die Krankheiten, die das Leben der Menschen verkürzen? Man pflegt zwischen äußerer und innerer Krankheitsursachen zu unterscheiden; unter die ersteren zählen alle gesundheitlichen Gefahren, welche aus der Umwelt einwirken, wie Infektionen, Unfälle, Berufskrankheiten, Genußmittel und dgl. mehr; unter inneren Krankheitsbedingungen werden alle Krankheitsbereitschaften oder Anfälligkeit verstanden, die unmittelbar oder mittelbar auf erblichen Anlagen beruhen. Sodann pflegt man sich die Sache leicht zu machen mit der allgemeinen Regel, nach welcher zu jeder Krankheit außer einer von außen bewirkten Auslösung eine konstitutionelle Disposition gehöre. Nur das Größenverhältnis der beiden Faktoren zueinander wechsle in einer solchen Abstufung, daß am einen Ende der Reihe jene Fälle stehen, wo infolge der Übermacht äußerer Gewalten die individuelle Widerstandsfähigkeit keine Rolle spielt; am anderen Ende der Reihe erscheine die Macht der Vererbung in der Gestalt eines unentrinnbaren, vorausbestimmten Schicksals. Dies seien die Extreme, die große Mehrheit in der Mitte werde von Erbe und Umwelt in wechselnden Anteilen bestimmt.

Nun war die moderne Medizin in ihrer jüngsten Entwicklung hinsichtlich der Ursachenforschung durch zwei große Strömungen bewegt: die letzten Jahrzehnte vor unserer Jahrhundertwende waren erfüllt von den Entdeckungen auf dem Gebiete der Infektionskrankheiten und der sozialen Hygiene, die ersten Jahrzehnte darnach brachten die großartigen Forschungsergebnisse der allgemeinen Vererbungslehre und ihrer Anwendung auf den Menschen. So war es ganz natürlich, daß – im ganzen gesehen – die Bedeutung zuerst der einen, später der anderen pathogenetischen Gruppe besonders hoch eingeschätzt wurde.

Den Erfolgen in der Bekämpfung der durch Mikroorganismen verursachten Krankheiten und auf dem Gebiete der Säuglings- und Kindersterblichkeit ist es im wesentlichen zu danken, daß sich die Lebenserwartung der Neugeborenen in den Kulturländern so verbessert hat<sup>1</sup>. Daß dies überhaupt möglich war, solche

Krankheiten in diesem Umfang zu heilen und zu vermeiden, mußte verständlicherweise zu einer Über- schätzung der äußeren Krankheitsbedingungen und zu einer Vernachlässigung der generellen und individuellen erblichen Dispositionen führen. Die Übermacht der ersteren mußte gerade dann ins Auge springen, wenn wir gewissen Seuchen, wie der pandemischen Influenza, völlig machtlos gegenüberstanden und wenn – wie in der letzten großen Grippeepidemie von 1917–1922 – gerade die kräftigsten und «gesündesten» jungen Männer und Frauen dahingerafft wurden.

Wie viele Anwärter auf ein hohes Alter mögen damals darunter gewesen sein? Jedenfalls kann man nicht behaupten, daß die Epidemien die Ausmerzung schwächerer und minderwertiger Menschen bewirken und so zur Verbesserung der Menschheit in körperlicher Beziehung beitragen.

Je mehr wir aber den Blick vom Massensterben weg zu Krankheit und Tod des Individuums hinlenken, desto mehr tritt uns dessen Abhängigkeit von seiner Herkunft vor Augen, als einem Glied seiner Sippe und Familie. Unter dem Einfluß der Fortschritte der Erforschung geht man heute so weit, selbst im Verlauf von schweren Infektionskrankheiten, wie Typhus bei Erkrankung von nahen Verwandten, einen familiären Charakter erkennen zu wollen. Und ganz verallgemeinernd ist der Satz aufgestellt worden, daß jeder Krankheitsfall sein Gepräge durch ein Zusammenwirken von Umwelt und Erbe erhalte, wobei unter Erbe vom ärztlichen Standpunkt aus natürlich das Sondererbe gemeint ist, was die betreffende Person als Mitglied einer Familie in diese Lage mitbringt, und nicht das allgemeine Erbe der menschlichen Rasse.

In dieser Fassung ist dieser Satz für uns gegenwärtig eine Selbstverständlichkeit. Wir können uns heute nicht einmal mehr die Entwicklung und den Verlauf von Gewerbeleiden, wie der Silikose oder der Harnblasenkrebs der Anilinarbeiter, ohne eine persönliche Disposition denken. Ein Mensch ohne jede erbliche Belastung ist nicht denkbar. Er wäre dem Homunkulus in GOETHES *Faust* zu vergleichen, den Wagner im Beisein des Mephistopheles in der Retorte künstlich herstellt. GOETHE selbst nennt ihn in einem Gespräch mit ECKERMAN<sup>1</sup> (16. Dezember 1829) eine «Kreatur», die «durch eine vollkommene Menschwerdung noch nicht verdüstert und beschränkt» wurde; obwohl wir keinen Anhaltspunkt dafür haben, daß GOETHE den Mangel an Menschentum beim Homunkulus im Mangel an erblicher Belastung und Begabung gesehen hat, gehört eben diese doch zur «Vollkommenheit» der menschlichen Natur.

Ihr Ausmaß schwankt von Belanglosigkeit bis zu tödlicher Bedeutung. Wir kennen in den sog. «Letalfaktoren» auch für den Menschen erbliche Lebenshindernisse, die durch die Häufung minderwertiger An-

<sup>1</sup> Die Sterblichkeit bei Infektionskrankheiten des Kindesalters betrug früher 50%, heute 4–6% (R. BIELING, 1937).

<sup>1</sup> J. P. ECKERMAN, Gespräche mit Goethe (16. Dez. 1829).

lagen von beiden Elternseiten sich schon im Mutterleibe zu tödlichen Graden steigern können. Wie oft der intrauterine Tod auf solchen und ähnlichen Unstimmigkeiten in dem Genom beruht, ist uns nicht bekannt. In abgeschwächter Form kann dieselbe Mißbildung dann mit einem mehr oder minder langen Leben ver einbar sein wie bei der Chondrodystrophie oder bei Organmißbildungen.

Hat man auf der einen Seite der sog. orthodoxen Bakteriologie seinerzeit die Vernachlässigung der konstitutionellen Bedingungen in der Pathogenese der Krankheit mit Recht vorgeworfen, so hat eine Zeitlang die Überschätzung des Erbinflusses auf Morbidität und Mortalität zu einer polar entgegengesetzten Einseitigkeit geführt, und zwar nicht allein in Deutschland, wie auch ausgezeichnete ausländische Erbfor scher zugeben. Ein Volk in absehbarer Zeit durch Sterilisationsgesetze von minderwertigen Anlageträgern befreien und eugenisch gesund machen zu wollen, ist natürlich eine Utopie, zumal in einem Zeitpunkt, wo die wissenschaftlichen Grundlagen zur Erkennung erbkranken Nachwuchses, etwa auf dem Gebiete der Stoff wechsel- und Geisteskrankheiten, vielfach noch nicht vorliegen.

So wie vor wenigen Jahrzehnten die medizinische und überhaupt die gebildete Welt von den Ergebnissen der Bakteriologie und Immunitätsforschung geblendet war, so stand sie später unter dem Eindruck der Erfahrungen von der Macht des Schicksals aus erblicher Belastung.

Es lohnt sich wohl, in diesem Zusammenhang auf ein paar Beispiele aus der Vererbungsforschung einzugehen, welche zu solcher Überbewertung erblicher Krankheitsbedingungen im Rahmen der Gesamtsterblichkeit beigetragen haben mögen, um erst dann den Versuch zu machen, das richtige Maß für die heute notwendige Einstellung des Arztes, des Hausarztes sowohl wie des Volksarztes, zum Problem der menschlichen Sterblichkeit zu finden.

Man muß die Anfänge der wissenschaftlichen Vererbungsforschung mit den schnell sich häufenden Beispielen der Anwendbarkeit der Mendelschen Regeln auf den Menschen miterlebt haben — die Nachweise der in vielen Generationen lückenlos sich wiederholenden dominanten Mißbildungen der Gliedmaßen, der unheimlichen Wiederkehr der Erscheinung rezessiver Erb anlagen, die Bindung mancher Erbfehler an ein Geschlecht —, um den tiefen Eindruck, ja manchmal fast eine fatalistische Einstellung zu verstehen, die davon ausging. Etwa LUNDBORGs Untersuchungen über die erbliche Myoklonusepilepsie in einem schwedischen Bauerngeschlecht (1913), die Häufung von Geisteskrankheiten oder von Hämophilie in europäischen Fürstengeschlechtern durch Inzucht. Um dieselbe Zeit erschienen Arbeiten über die fürchterlichen Auswirkungen erblicher geistiger Minderwertigkeiten, wie über die Häufung des Schwachsinnis in der Familie Kallikak,

in der von einer geistesschwachen Stammutter unter 431 Nachfahren 143 schwachsinnig waren, während aus einer anderen Ehe desselben Vaters 496 geistesgesunde Personen abstammten (GODDARD, 1912). Einen besonderen Nachdruck erfuhr die psychologische Wirkung der Vererbungsarbeiten durch die eindringlichen und bedeutenden Ergebnisse der Zwillingsforschung, die in ihrer Popularisierung auf den Laien die Erbprognose als den Richterspruch über ein unabwendbares Schicksal erscheinen lassen mußte. Wie eine letzte fürchterliche Bestätigung erschien die Schrift des Psychiaters JOHANNES LANGE<sup>1</sup> *Verbrechen als Schicksal*, worin der Nachweis geführt wurde, daß eineiige Zwillinge bei psychopathischer Belastung auffällig gleichartige Verbrechen begehen. Diese Befunde wurden von anderen dahin bestätigt, daß sich von insgesamt 103 eineiigen Zwillingspaaren bei Vorkommen krimineller Delikte 72 konkordant, 31 diskordant verhielten, während sich bei zweieiigen Zwillingen gleichen Geschlechts Konkordanz zu Diskordanz wie 37:75, also fast umgekehrt verhielt (LANGE<sup>2</sup>).

Wollte man nun die Bedeutung der erblichen Anlagen für die menschliche Morbidität nach diesen und anderen theoretisch so wichtigen Befunden bemessen, so würde man zu einer falschen Einstellung und zu einem für den Arzt und den Kranken unheilvollen Pessimismus gelangen. Zunächst ist zu beachten, daß alle diese Beispiele, ja überhaupt sehr viele klassische Beispiele der menschlichen Vererbungslehre, seltene Fälle sind, die keine Verallgemeinerung erlauben. Fragen wir uns, wie oft wir in der Praxis Todesfällen aus reiner oder überwiegend erblicher Belastung begegnen, so sehen wir sofort, daß die Umwelt — im weitesten Sinn des Wortes — die größere Gefahr darstellt, und zwar wohl von jeher und wohl auch in Zukunft; die pathologischen Mutationen vermehren sich nicht so schnell wie die durch die Zivilisation sich häufenden Gesundheitsschädigungen. Können sich erbliche Krankheiten in bezug auf die Zahl ihrer Opfer mit den Invaliden und Toten des sozialen Elends, der gewerblichen Schäden und der heute noch nicht ausgerotteten ansteckenden Krankheiten messen? Bei Abwesenheit bedrohlicher Inzucht findet dauernd eine heilsame Verdünnung der Mischung mit sozial unerwünschten Erbträgern statt; die Wahrscheinlichkeit der Zeugung homozygot belasteter Individuen ist auch bei rezessivem Erbgang bei genügender Volkszahl gering. Die Frühsterblichkeit schwer Belasteter schaltet, wie die Kenntnis der erblichen groben Mißbildungen zeigt, die betreffenden Individuen von der Fortpflanzung aus. Die künstliche ärztliche Erhaltung solcher Erbträger, die unbehandelt jung sterben würden, wie die kindlichen Diabetiker, fällt freilich der natürlichen Dezimierung in den Arm.

Nur die mit harmlosen Mißbildungen («Varietäten»)

<sup>1</sup> J. LANGE, *Verbrechen als Schicksal* (Thieme, Leipzig 1929).

<sup>2</sup> J. LANGE, *Erbliche Geisteskrankheiten und Psychopathien* in: BAUR-FISCHER-LENZ, *Erbpathologie* (1940).

behafteten Menschen erreichen ein hohes Alter. Im ganzen werden wir unter den Greisen und Greisinnen überhaupt wenig mit Erbkrankheiten belastete Personen antreffen. Diese Erwägung war mit ein Grund dafür, die Erörterung der Frage, warum so wenig Menschen eines wirklich natürlichen Todes sterben, mit einer Kennzeichnung der Sterblichkeit hochbetagter Menschen zu beginnen.

Diese Frage könnte aber erst dann ganz befriedigend beantwortet werden, wenn wir bei jeder tödlichen Krankheit tatsächlich den Anteil von Erbe und Umwelt bestimmen könnten. Vielleicht ist es im Grunde gar nicht richtig, diese Frage für eine einzelne Krankheit generell beantworten zu wollen, da das Verhältnis von Umwelt zu Erbe in der Pathogenese von Person zu Person verschieden ist. Trotzdem müssen wir versuchen, uns eine durchschnittliche Vorstellung von diesem Verhältnis bei den am meisten verbreiteten Krankheiten zu machen.

Ich greife als Beispiele die drei mörderischsten Krankheiten heraus, die für den erwachsenen Menschen unserer gegenwärtigen Zivilisation in Betracht kommen und von denen jede einen Typus für sich darstellt: den Krebs, die Tuberkulose, den Rheumatismus. Das sind die Krankheiten, für deren Entstehung und Verlauf der Anteil von Erbe und Umwelt in erster Linie abzumesen ist.

Wenn man, wie üblich, nach der Ursache des Krebses frägt, so ist m.E. die Frage falsch gestellt, denn Krebs ist ebenso wie etwa Entzündung nichts Einheitliches, vielmehr nur eine letzte Folge verschiedener Reizformen der Gewebe. Niemand wird es einfallen, zu fragen, ob Entzündung erblich ist, da sie eine immediate Reaktion der empfindlichen Gewebe auf schädigende Reize ist, eine Auslösung krankhaft gesteigerter automatischer Lebensäußerungen; so ist der Krebs die Auslösung einer an sich normalen, aber unmäßig gesteigerten Wachstumsfunktion der Zelle, eine häufig sehr späte Folge, wie wir heute wissen, sehr mannigfacher chemischer und physikalischer Reizungen. Aus diesem Grunde sterben wohl sehr viele Menschen, ohne ihren «Krebs» erlebt zu haben. Aus der experimentellen Krebsforschung ergeben sich sowohl Anhaltspunkte für die Mitwirkung erblicher Dispositionen, wie – ganz überwiegend – für die von erblicher Disposition unabhängige Erzeugbarkeit von Krebsen durch kanzerogene Substanzen; auch das Vorkommen einer scheinbaren erblichen Disposition ist erwiesen, indem die Säugung durch Muttertiere aus erblich belasteten Mäusestämmen einen späteren Brustdrüsenerbsen bei den gesäugten Jungtieren auch aus nicht belasteten Stämmen bewirken kann.

Man wird die Frage, welchen Anteil an der Entstehung der menschlichen Krebses Umwelt und Erbe haben, auch für den Menschen dahin beantworten dürfen, daß der Umwelt weitaus das Übergewicht zuzuerkennen ist, wenn es auch ohne Frage Fälle gibt, in denen

familiäre Häufungen am selben Organ und in oft früher Entwicklung nicht abzuleugnen sind. Die Zwillingsforschung hat eine überwiegend erbliche Bedingtheit nicht beweisen können. Kasuistische Familienforschung fördert aber immer wieder Einzelbeobachtungen von anscheinend erblichen Wiederholungen zutage (RÖSSLER, LENTZ u.a.: cf. WERTHEMANN<sup>1</sup>). Dabei ist es oft nicht der Krebs des Organs, sondern die Präkanzerose, welche als erblich und disponierend anzusehen ist.

Über den erblichen Charakter der Tuberkulose gehen die Ansichten weit auseinander. Niemand leugnet, daß der Mensch schlechthin eine starke rassemäßige Disposition dazu besitzt wie manche Tiere, und daß praktisch jeder Mensch infizierbar ist und fast jeder infiziert wird. Nur das weitere Schicksal der Erstinfektionen und Reinfektionen soll von familiär erblichen Empfänglichkeiten abhängen. O.v. VERSCHUER und DIEHL<sup>2</sup> gehen auf Grund von Zwillingsforschungen so weit, ein spezifisches Gen für Tuberkulosedisposition anzunehmen; DIEHL nimmt darüber hinaus auf Grund von Versuchen mit Inzuchtstämmen von Kaninchen einen erblichen lokalisatorischen Faktor an. Ohne die Mitwirkung erblich konstitutioneller Hilfsmomente gerade auch bei identischen Zwillingen leugnen zu wollen, welche den Gang der Tuberkulose entscheidend beeinflussen können, scheint mir die Überbetonung des erblichen Faktors in der Phthisiogenese aus verschiedenen Gründen nicht gerechtfertigt; erstens aus eigenen Beobachtungen über die wechselnden anatomischen Befunde bei Verwandten mit Tuberkulose<sup>3</sup> und zweitens und hauptsächlich wegen des epidemiologischen Verhaltens der Tuberkulose als Volksseuche während der letzten Jahrzehnte. Wie konnte es möglich sein – ohne eine spezifisch wirksame Therapie – die Seuche zahlenmäßig so herabzudrücken, wie es seit dem Anfang des Jahrhunderts geschehen ist, da sich doch aus den vorhergehenden Generationen so viele erblich schwer Belastete vermehrt hatten? Wie konnte es umgekehrt geschehen, daß durch Krieg, Hunger, Wohnungsnot und andere veränderte soziale Lebensbedingungen diese Seuche in Deutschland in wenigen Jahren so fürchterlich um sich gegriffen hat? Bei einer Bevölkerung von rund 3,2 Millionen betrug Ende 1946 die Zahl der aktiven Tuberkulosen in Berlin 70000 und die Sterblichkeit an Tuberkulose machte gegenüber Friedenszeiten das Dreifache aus (24,5 Sterbefälle auf 100000 Einwohner, gegenüber 8,5 im Jahre 1932). Dazu kommt für uns Pathologen zurzeit die häufige Beobachtung von ungewöhnlich bösartigen und alterswidrigen tödlichen Formen sowie von florider Tuberkulose als Ne-

<sup>1</sup> A. WERTHEMANN, Bull. Eidg. Ges.-Amt 8 (1942).

<sup>2</sup> O. v. VERSCHUER, Zwillingsforschung und Tuberkulose. Tuberkulosekongreß Baden-Baden 1941, Ref. Zentr. Bl. Tuberk. Forsch. 54, 468 (1942). – K. DIEHL, Biol. Zentr. Bl. 66, 345 (1947); Beitr. Klin. Tuberk. 97, 331 (1942); Das Erbe als Formgestalter bei der Tuberkulose (J. A. Barth, Leipzig 1941).

<sup>3</sup> Auch über eine typische Diskordanz der anatomischen Befunde bei einerigen Zwillingen, der gegenüber allerdings Fälle von Konkordanz von DIEHL und v. VERSCHUER gegenüberstehen.

benbefund. Angesichts solcher Erfahrungen fällt es schwer, der erblichen familiären Disposition das Hauptgewicht in der Entstehung und im Verlauf der Tuberkulose beizumessen. Vielmehr wird man, falls man geneigt ist, eine spezifische genotypische Belastung überhaupt anzuerkennen, dazu gedrängt, diese Anlage als derart umweltlabil anzusehen, daß sie ihre allgemeine Bedeutung in der Phthisiogenese einbüßt. Würde die Tuberkulose etwa durch Abwesenheit der generell menschlichen Disposition eine seltene Krankheit sein, so würde sich eine Kennzeichnung und Einschätzung der individuellen Veranlagung und im besonderen der «modifikatorischen» Gene sicherer gewinnen lassen. Jedenfalls kann man sagen, daß gegenwärtig die exogenen Faktoren die endogenen bei der Verbreitung der Tuberkulose weitaus überschatten.

Die dritte Volkskrankheit, für welche die Frage vom Verhältnis von Erbe zu Umwelt erörtert werden soll, der Rheumatismus, nimmt eine eigentümliche Stellung insofern ein, als sie auf den ersten Blick mehr als ein sehr verbreitetes Leiden als eine lebensgefährdende Krankheit erscheint. Dazu kommt, daß ihr Formenkreis schwer abzustecken ist. In Wirklichkeit verdeckt die Schmerhaftigkeit der zahlreichen mehr äußerlichen rheumatischen Lokalisationen die ungeheure Bedeutung der nicht schmerhaften und daher vielfach nicht als rheumatisch angesehenen inneren Rheumatismen, speziell der Kreislauforgane. Die Meinungen über eine erbliche Anlage dazu gehen stark auseinander. Auch hier wird die Entscheidung darüber wesentlich durch die Häufigkeit und Vielfältigkeit der Krankheit gestört; ich konnte mich bei meinen Familienforschungen nicht davon überzeugen, daß ein erblicher Faktor eine überragende Rolle spielt. Wenn, wie wir glauben, die Entstehung der als Todesursache allein in Betracht kommenden rheumatischen Krankheiten von Herz und Blutgefäßen darauf beruht, daß die ihnen zugrunde liegenden Entzündungen auf Unstimmigkeiten des Organismus im Sinne einer Allergie beruhen, dann muß gesagt werden, daß grundsätzlich jeder menschliche Organismus im gegebenen Falle der Auseinandersetzung mit Allergenen umgestimmt wird, ähnlich wie er durch Schutzimpfungen oder durch den tuberkulösen Primärinfekt umgestimmt wird. Rechnet man die rheumatischen Herz- und Gefäßkrankheiten zu den Allergosen, so wird man freilich angesichts der entschiedenen Vererblichkeit anderer Allergosen einen erblichen Faktor nicht ablehnen dürfen, aber ihm das Übergewicht in der Pathogenese der rheumatischen organischen Krankheiten zuzumessen, ist, wie ich glaube, nicht berechtigt. Es scheint mir auch hier, wie beim Krebs und bei der Tuberkulose, richtig, nicht zu verallgemeinern, sondern zuzugeben, daß im Verhältnis Erbe zu Umwelt selbst für wohlbegrenzte Einzelformen aus diesen wichtigsten Krankheitsgruppen starke Verschiebungen möglich sind.

Damit komme ich zu der Schlußfolgerung, daß wir

bezüglich der Mächte, welche die Gesundheit des Menschen bestimmen, nicht einseitig urteilen dürfen. Summarische Überschätzung der inneren, ererbten Krankheitsbedingungen, wie sie vielfach zutage getreten ist, ist ebenso unberechtigt wie die seinerzeitige Furcht vor Bakterien. Die Fälle der übermächtigen Gewalten sind hier wie dort im Frieden die Ausnahmen und wären noch seltener, wenn nicht noch viele Menschen zu ungesunder Lebensweise aus sozialer Not und zu gefährlichen Berufen genötigt wären. Das Gewissen der Verantwortlichen muß wacherhalten werden.

Bei meinen bisherigen Darlegungen über die Lebensverkürzung der Menschen habe ich jedoch bis zum Schluß einer elementaren Tatsache noch nicht gedacht, die sich mir im Laufe der Jahre bei meinen Studien über die Ursachen des vorzeitigen Todes immer wieder aufgedrängt hat. Das ist die Instinktlosigkeit des Menschen im Gegensatz zum Tier und dazu der Mißbrauch der Freiheit, über seinen Körper nach Belieben zu verfügen: die Tatsache, daß es dem Belieben des einzelnen anheimgestellt ist, sich aus Nachlässigkeit oder Genußsucht zu schaden. Selbst unsere Religion verbietet die leichtsinnige Vernachlässigung der Gesundheit nur insoweit, als sie nicht die guten Sitten in grober Weise verletzt. Aber eine Religion, die in der Verpflichtung zur Wahrung der Gesundheit besteht, ist nötig in einer wahrhaft sozialen Gesellschaft; denn wer sich selbst schädigt, schädigt in der Verflechtung der Existenzen heute auch die Mitlebenden. Wer invalid ist, belastet die noch Arbeitenden. Sich lange tätig und nützlich zu erhalten, gehört zu den vornehmsten Pflichten. Vernünftig zu leben, ist zugleich Egoismus und Altruismus.

Wir können nicht sagen, wie vielen Menschen es von vornherein gegeben wäre, «ihr Leben» ganz auszuleben, ein hohes Alter zu erreichen und eines wahrhaft natürlichen Todes zu sterben; wir können auch bei dem Ineinandergreifen von Exposition und Disposition in der Mehrzahl der Sterbefälle den Anteil von Erbe und Umwelt nicht bestimmen. Wenn Gesundheit Glück ist, so sind die meisten Menschen ihres Glückes Schmiede.

#### Summary

Physiological death, real death from old age, is a very rare occurrence. It is not known what the true natural life-span of man is. It can only be said that life expectancy has greatly increased in comparison to former centuries. No single gene, but a combination of genes is decisive for the tendency to long life. To this end the human being must be free from so-called lethal factors. Deformities can have a great effect in shortening life. The rate at which the tissues are used up must be low, and regeneration must take place continuously at a regular rate. The organs must be able to adjust themselves to special environmental conditions. The study of the diseases and causes of death of aged persons admits, for various reasons, of no conclusions as to the basic nature of long-livedness. Neither purely internal nor external causes of disease are the decisive factors for human health. All these factors are not to be judged one-sidedly. Man's paucity of instincts in contrast to the animal constitutes one essential point.

## Brèves communications - Kurze Mitteilungen

## Brevi comunicazioni - Brief Reports

Les auteurs sont seuls responsables des opinions exprimées dans ces communications. — Für die kurzen Mitteilungen ist ausschließlich der Autor verantwortlich. — Per le brevi comunicazioni è responsabile solo l'autore. — The editors do not hold themselves responsible for the opinions expressed by their correspondents.

### Die symmetrische Kugelzone als extremaler Rotationskörper

Der wesentlichste, auf die klassischen Untersuchungen von H. BRUNN<sup>1</sup> und H. MINKOWSKI<sup>2</sup> zurückgehende Teil der Theorie der konvexen Körper des dreidimensionalen Raumes erstreckt sich über die Maßgeometrie von drei fundamentalen Maßzahlen, nämlich des Volumens  $V$ , der Oberfläche  $F$  und des Integrals der mittleren Krümmung  $M$  (kurz Krümmungsintegral), welche jedem konvexen Körper zukommen.

Betrachten wir nun die Klasse  $K(V, F)$  aller konvexen Körper, welche ein vorgeschriebenes Volumen  $V$  und eine ebensolche Oberfläche  $F$  aufweisen — hierbei ist zu beachten, daß nach der isoperimetrischen Ungleichung

$$F^3 \geq 36\pi V^2 \quad (*)$$

gewählt werden muß —, so folgt aus den Ungleichungen, welche durch die BRUNN-MINKOWSKISCHE Theorie geliefert werden, daß alle Körper aus  $K(V, F)$  ein Krümmungsintegral  $M$  besitzen, für welches

$$M \leq \frac{F^2}{3V} \quad (I)$$

gilt. Hier gilt das Gleichheitszeichen dann und nur dann, wenn es sich um einen Kappenkörper der Kugel handelt. Von den verschiedenen Kappenkörpern, welche sich mit den vorgeschriebenen  $V$  und  $F$  bilden lassen, kann man insbesondere den symmetrischen Rotationskörper herauswählen, dessen Profil in Abb. 1 dargestellt ist.

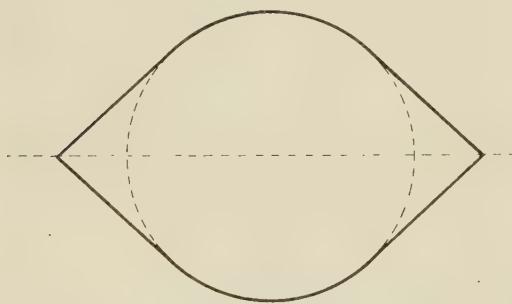


Abb. 1.

Der hier erklärte Sachverhalt lehrt uns, daß die rechte Seite in Ungleichung (I) die genaue obere Schranke der Menge aller  $M$  darstellt, welche den der Klasse  $K(V, F)$  angehörenden Körpern zukommen. Der Kappenkörper ist der zugehörige extreme Körper, welcher das absolute Maximum des Krümmungsintegrals liefert.

Unter Ansehen der intensiven Weiterentwicklung der klassischen Theorie, durch welche die Lehre der drei Fundamentalzahlen der konvexen Körper in den letzten Dezennien bedeutend vertieft und verallgemeinert wurde, ist es immerhin erstaunlich, daß die dem oben

geschilderten Problem dual gegenüberstehende Extremalaufgabe u. W. noch keine Lösung gefunden hat. In der Tat: die Menge der  $M$  aller Körper der Klasse  $K(V, F)$  hat eine exakte untere Schranke. Die entsprechende Ungleichung

$$M \geq ? \quad (II)$$

fehlt. Welche Körper liefern bei festen  $V$  und  $F$  das absolute Minimum von  $M$ ?

W. BLASCHKE<sup>1</sup> u. a.<sup>2</sup> haben wiederholt diese Frage aufgeworfen. Die Unterzeichneten haben in gemeinsamer Arbeit dieses Problem, dessen allgemeine Behandlung ziemliche Schwierigkeiten bietet, behandelt und können mit dieser Mitteilung eine Teillösung bekanntgeben. Es ist im Hinblick darauf, daß der der MINKOWSKISCHE UNGEGLICHUNG (I) entsprechende Extremalkörper als Rotationskörper realisiert werden kann, durchaus naheliegend, sich zunächst auf Rotationskörper zu beschränken. Die obenerwähnte Klasse  $K(V, F)$  ersetzen wir durch die Klasse  $K_0(V, F)$  der konvexen Rotationskörper, welche ein vorgeschriebenes Volumen  $V$  und eine ebensolche Oberfläche  $F$  — unter Beachtung von (\*) — aufweisen. Es ist nach den obigen Darlegungen klar, daß die Ungleichung (I) in  $K_0(V, F)$  unverändert exakt gilt. Bezüglich dieser engeren Klasse kann nun die ihr dual entsprechende Ungleichung (II) angegeben werden. Sie ist jedoch bedeutend komplizierter als die MINKOWSKISCHE, insbesondere transzendent und lautet:

$$M \geq \sqrt{\frac{2\pi F}{\sin^2 \varphi + 2 \cos \varphi}} (2 \cos \varphi + \varphi \sin \varphi),$$

worin  $\cos \varphi = \xi$  ( $0 \leq \varphi \leq \frac{\pi}{2}$ ) die einzige im Intervall  $0 \leq \xi \leq 1$  liegende Lösung der Gleichung

$$\frac{(3\xi - \xi^3)^2}{(1 + 2\xi - \xi^2)^3} = \frac{18\pi V^2}{F^3} (\leq \frac{1}{2})$$

bedeutet.

Das Gleichheitszeichen gilt dann und nur dann, wenn es sich um die symmetrische Kugelzone handelt.

Dieses Ergebnis wird am einfachsten ausgedrückt durch den

*Satz: Unter allen konvexen Rotationskörpern mit vorgeschriebenem Volumen und Oberfläche weist die symmetrische Kugelzone das kleinstmögliche Integral der mittleren Krümmung auf.*

Die symmetrische Kugelzone, deren Profil durch Abb. 2 wiedergegeben wird, erscheint somit als der dem Kappenkörper dual gegenüberstehende Extremalkörper.

Um den Wertevorrat der Maßzahlen  $V$ ,  $F$  und  $M$  klar überblicken zu können, ist es zweckmäßig, einen Körper als Punkt einer Diagrammebene mit den kartesischen Koordinaten

$$x = \frac{4\pi F}{M^2}, y = \frac{48\pi^2 V}{M^3}$$

<sup>1</sup> W. BLASCHKE, Jber. Dtsch. Math. Ver. 25, 125 (1917).

<sup>2</sup> H. MINKOWSKI, Math. Ann. 57, 447 (1903); Ges. Abh. Bd. 2, 230—276; Theorie der konvexen Körper, insbesondere Begründung ihres Oberflächenbegriffs, Ges. Abh. Bd. 2, 131—229.

<sup>2</sup> H. HADWIGER, El. Math. 2, 51 (1947). — T. BONNESEN und W. FENCHEL, Ergeb. Math. 3, 84 (1934).

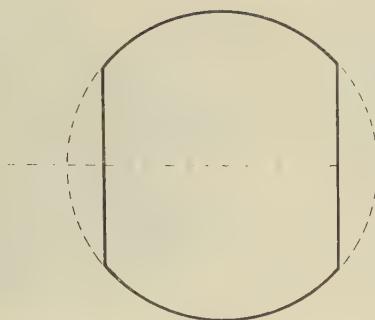


Abb. 2.

Tafel der Kurvensteigungen in den Eckpunkten  $A$ ,  $B$ ,  $C$ .

	$A$	$B$	$C$
Kappenkörper . . . . .	0	2	—
Zylinder . . . . .	0	—	$\frac{6}{\pi-2}$
Kugelzone . . . . .	—	6	$\frac{6}{\pi-2}$
Torotop . . . . .	—	3	$\frac{12}{\pi^2-8}$
Kugellinse . . . . .	—	3	$\infty$

darzustellen. Damit erhält man eine Darstellung der Körper, welche gegenüber Ähnlichkeitsabbildungen invariant ist, nämlich das BLASCHKESCHE Diagramm<sup>1</sup>. Denken wir uns für jeden konvexen Rotationskörper den Diagrammpunkt eingetragen, so entsteht eine abgeschlossene und zusammenhängende Punktmenge, welche in Abb. 3 durch das schattierte Flächenstück wiedergegeben wird.

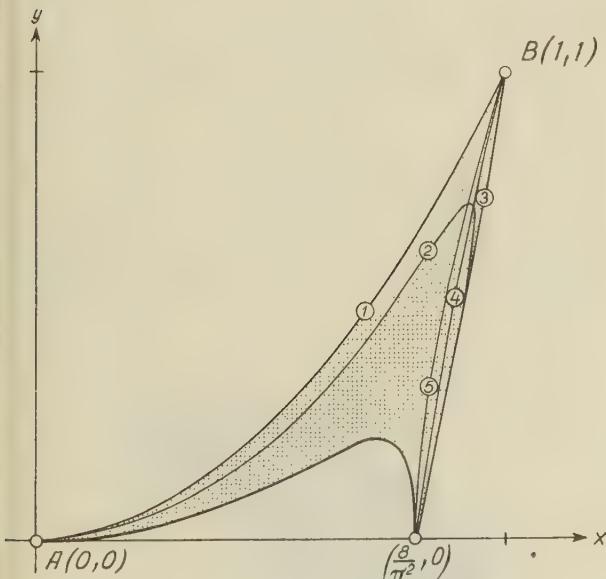


Abb. 3. ① Kurve der Kappenkörper  
 ② Kurve der geraden Kreiszylinder  
 ③ Kurve der symmetrischen Kugelzonen  
 ④ Kurve der Torotope (Parallelkörper der Kreisscheibe)  
 ⑤ Kurve der symmetrischen Kugellinsen

<sup>1</sup> W. BLASCHKE, I. c.

Die drei Ecken  $A$ ,  $B$  und  $C$  des Kurvendreiecks sind die Diagrammpunkte der Strecke, der Kugel und der Kreisscheibe. Das Randstück  $AB$  des Diagramms, ein Parabelbogen, wird durch die Kappenkörper geliefert. Das Randstück  $BC$ , ein transzenter Bogen, entspricht den Kugelzonen. Das Randstück  $CA$ , durch welches die vollständige Umschließung der Diagrammpunktmenge der Rotationskörper beendet wird, ist noch nicht bekannt.

Als recht instruktiv erweisen sich im Diagramm noch die Punktorte, welche gewissen Scharen elementarer Rotationskörper zukommen (vgl. Abb. 3 und Tafel).

H. HADWIGER, P. GLUR und H. BIERI

Mathematisches Seminar der Universität Bern, den 18. Juni 1948.

#### Summary

For a convex body in three dimensions let  $V$  be the volume,  $F$  the surface area, and  $M$  the total mean curvature.

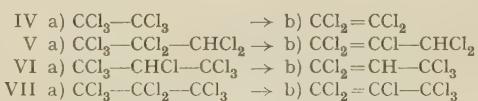
The BRUNN-MINKOWSKI theory gives the following well-known result: Among all the convex bodies with  $V$  and  $F$  fixed the spherical cap-body gives the maximum of  $M$ .—The question regarding the minimum of  $M$  has not yet been solved for the general case.—The authors prove that the minimum of  $M$  is given by the symmetrical spherical zone, if we restrict our investigation to bodies of revolution.

### Über die Synthese einiger Polychlorpolyene und die Atropisomerie der Oktachlorhexatriene<sup>1</sup>

Daß bestimmte Polyhalogenide im Sinne einer WURTZSchen Synthese durch Metalle gekuppelt werden, hat als erster H. J. PRINS<sup>2</sup> am Hexachlorpropylen gezeigt. Mit Kupferbronze in Methanolösung stellte er daraus ein  $C_6Cl_8$  vom Schmp. 183° dar, dessen Konstitution I oder II bisher nicht sicher entschieden wurde.



Bei Versuchen, die 1941–43 in der Chemisch-Technischen Reichsanstalt Berlin<sup>3</sup>, an Reaktionssystemen aus hochchlorierten Paraffinen und Metallen wie Al, Zn und Mg durchgeführt wurden, sind nun neben totalen Dechlorierungen (Berger-Reaktionen) partielle Enthalogenierungen (IV–VII) beobachtet worden, die, soweit sie eine reaktive  $-CCl_3$ - bzw.  $-CHCl_2$ -Gruppe übrigließen, zu ganz ähnlichen Kupplungsreaktionen Anlaß gaben.



Unter Verwendung von Aluminiumspänen in ätherischer Lösung sind so verschiedene stark ungesättigte Polychlorverbindungen der  $C_6$ -Reihe leicht zugänglich geworden.

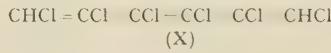
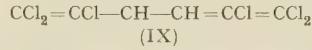
<sup>1</sup> 2. Mitteilung «über Polyhalogenverbindungen»; 1. Mitteilung siehe Chem. Ber. 80, 206 (1947). Die ausführliche Veröffentlichung dieser Arbeit folgt ebendort.

<sup>2</sup> H. J. PRINS, J. prakt. Chem. (2) 89, 421 (1914); Rec. trav. chim. Pays-Bas 51, 1065 (1932).

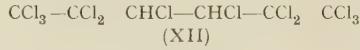
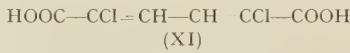
<sup>3</sup> Dem Präsidenten Herrn Professor Dr. W. RIMARSKI und dem Abteilungsvorstand Herrn Ob.-Reg.-Rat Dr. L. METZ † sei für die Unterstützung dieser Arbeit herzlich gedankt.

Abb. 1. *cis cis*.Abb. 2. *trans-trans*.Abb. 3. *cis-trans*.

Asymmetrisches Heptachlorpropan (Va) lieferte asymmetrisches Pentachlorpropyle (Vb), das Oktachlorhexadien (VIII) (Schmp. 103°) und neben dem Hexachlorhexatrien (IX) (Schmp. 97°) ein nicht kristallisierendes  $C_6H_2Cl_6$  (Sdp. 0,1 mm/115–120°), das, da es unter HCl-Abspaltung leicht in Pentachlorbenzol übergeht, wahrscheinlich als 1,2,3,4,5,6-Hexachlorhexatrien (X) anzusehen ist.



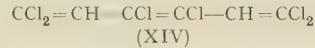
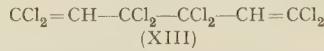
Die Konstitution des 1,1',2,5,6,6'-Isomeren (IX) konnte durch Oxydation zu 2,5-Dichlormuconsäure (XI) (Schmp. des Dimethylesters 153°)<sup>1</sup> und durch Chlorierung zu dem Oktachlorhexatrien (II) bzw. Dodekachlorhexan (XII) (Schmp. 108°)<sup>2</sup> sichergestellt werden.



Die gleichen Chlorierungsprodukte entstanden auch aus dem Oktachlorhexadien (VIII).

Bei den übrigen Polychlorparaffinen führte die Reaktion mit Aluminium zu völlig entsprechenden Produkten.

Aus symmetrischem Heptachlorpropan (VIa) wurde das Oktachlorhexadien (XIII) (Schmp. 157°) und das Hexachlorhexatrien (XIV) (Schmp. 34°) erhalten.

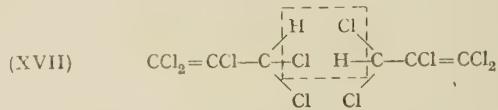


Oktachlorpropan (VIIa) und Hexachlorpropyle (VIIb) ergaben drei isomere Verbindungen  $C_6Cl_8$ :  $\alpha$ - (Sdp. 0,1 mm/105–110°),  $\beta$ - (Schmp. 72°),  $\gamma$ - (Schmp. 183° mit dem PRINSSchen  $C_6Cl_8$  identisch) und zwei isomere  $C_6Cl_8$ :  $\alpha$ - (Schmp. 148°, farblos) und  $\beta$ - (Schmp. 155°, rot). Während  $\alpha$ - und  $\beta$ - $C_6Cl_8$  Strukturisomere und wahrscheinlich durch XV bzw. XVI wiederzugeben sind,



lassen sich die Eigenschaften und die Bildungsweise der drei  $C_6Cl_8$ -Körper nur dann befriedigend erklären, wenn man sie sämtlich als stereoisomere Oktachlorhexatriene-(1,3,5) anspricht. Möglicherweise kommt als vierter Ste-

reoisomeres noch das nach H. J. PRINS<sup>1</sup> aus asymmetrischem Pentachlorpropyle und Ätzkali in Toluol erhältliche Produkt vom Schmp. 93° ( $\delta-C_6Cl_8$ ) hinzu, dessen bisher als ungewiß geltende Konstitution sich zwanglos durch XVII erläutern läßt.



Daß keines dieser vier Isomeren zyklisch sein kann, beweist 1. die Reduktion mit Aluminium, die zu den von Hexachlorbenzol verschiedenen  $C_6Cl_8$ -Körpern (XV und XVI) führt; 2. die Chlorierung, die weder Dodekachlorcyclohexan noch Hexachlorbenzol, sondern durch Kettenabbruch Hexachloräthan lieferte; 3. die Oxydation, die bei sämtlichen vier Stoffen das gleiche von den bekannten Tetrachlorbenzochinonen verschiedene  $C_6O_2Cl_4$  (Schmp. 227°) ergab, das H. J. PRINS<sup>1</sup> früher schon aus  $\gamma-C_6Cl_8$  erhalten hat. Dieses  $\gamma-C_6Cl_8$  ist das Dichlorsubstitutionsprodukt der Hexachlorhexatriene IX und XIV und muß daher Oktachlorhexatrien-(1,3,5) sein.

Wie Modellbetrachtungen an den STUARTSchen Kalotten<sup>2</sup> lehren, ist für ein solches eine Aufhebung der freien Drehbarkeit zwischen  $C_2-C_3$  und  $C_4-C_5$  zu erwarten. Dadurch sind vier Atropisomere möglich, die sich paarweise von der normalen durch die mittelständige Doppelbindung fixierten *cis*- und *trans*-Form ableiten. Zwei von diesen sind symmetrisch gebaut. Die *cis-cis*-Form (Abb. 1) hat eine Symmetrieebene, die *trans-trans*-Form (Abb. 2) ist zentrosymmetrisch (Mesoformen). Den beiden anderen Isomeren, *cis-trans* (Abb. 3) und *trans-cis* (Abb. 4), fehlen diese Symmetrieelemente, so daß sie aus optischen Antipoden bestehen müßten (Razemformen).

Diese Deutung des Isomerieproblems wird, nachdem Polymerie und Polymorphie ausgeschlossen sind, durch

Abb. 4. *trans-cis*.

<sup>1</sup> T. VAN DER LINDEN, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 57, 401 (1938).

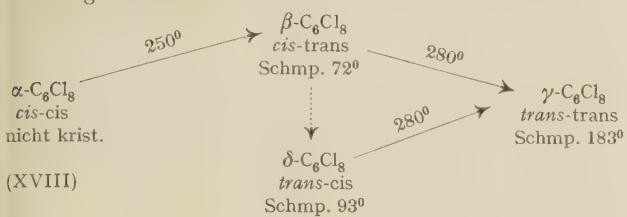
<sup>2</sup> H. J. PRINS, J. prakt. Chem. (2) 89, 421 (1914).

<sup>1</sup> H. J. PRINS, J. prakt. Chem. (2) 89, 421 (1914).

<sup>2</sup> H. A. STUART, Z. phys. Chem. B 27, 350 (1934).

folgende weitere Befunde nahegelegt:  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\delta$ -C<sub>6</sub>Cl<sub>8</sub> werden durch verschiedene Agenzien (Cl<sub>2</sub>, Br<sub>2</sub>, HNO<sub>3</sub>) in das am höchsten schmelzende und am schwersten lösliche  $\gamma$ -Isomere übergeführt. Die Umlagerung ist auch durch Erhitzen allein möglich. Bei etwa 250° wandelt sich  $\alpha$ - zunächst in  $\beta$ -C<sub>6</sub>Cl<sub>8</sub> um, das dann gleichzeitig mit dem  $\delta$ -Isomeren bei etwa 280° quantitativ in die  $\gamma$ -Form übergeht.

Diesen Beobachtungen wird die zunächst hypothetische Zuordnung der Isomeren nach Schema XVIII am besten gerecht.



Alle bisherigen Versuche machen die Existenz atropisomerer Polychlorpolyene höchst wahrscheinlich<sup>1</sup>; ein schlüssiger Beweis für eine Atropisomerie kann aber nur mit physikalischen Prüfmethoden (UV-Absorption, Raman-Spektren, Dipolmomente usw.) erbracht werden.

Diesbezügliche Untersuchungen an den C<sub>6</sub>Cl<sub>8</sub>-Körpern sind in die Wege geleitet worden.

A. ROEDIG

Chemisches Institut der Universität Würzburg, den 27. März 1948.

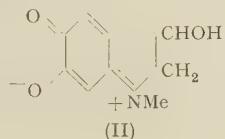
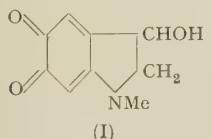
#### Summary

The synthesis of some unsaturated polychloro compounds, starting from the heptachloropropanes, octachloropropane and hexachloropropane, by means of aluminium in ether is described. For four compounds C<sub>6</sub>Cl<sub>8</sub>, subject to some conversions, the structure of octachlorohexatriene-(1,3,5) has been made probable, and the possibility of a special stereoisomerism is discussed.

<sup>1</sup> Bei dem kürzlich von H. GERDING und G. W. A. RIJNDERS (Rec. Trav. chim. Pays-Bas 66, 225 [1947]) ramanspektroskopisch untersuchten Oktachlorpadien-(1,3) ist trotz behinderter Rotation um die C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-Einfachbindung eine Atropisomerie sterisch unmöglich.

### The Structure of Adrenochrome and its Reduction Products

Adrenochrome, the red pigment obtained by the oxidation of adrenalin<sup>1</sup>, has generally been formulated as the o-quinone (I). It can also, however be formulated as a zwitterion p-quinoneimine (II), this structure differing from (I) only in electron distribution. It seems probable that this zwitterion mesomeric structure does in fact make a large contribution to the resonance hybrid on the basis of the following observations.

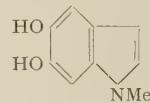
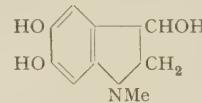


Adrenochrome is very soluble in water, fairly soluble in alcohol but almost insoluble in benzene and ether: behaviour analogous to that of the aliphatic amino-acids and strongly indicative of a zwitterion structure. It has already been observed that adrenochrome readily

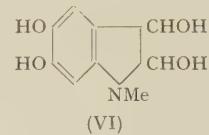
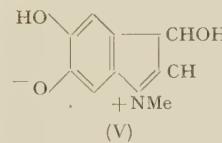
<sup>1</sup> D. E. GREEN and D. RICHTER, Biochem. J. 31, 596 (1937).

forms a monoxime<sup>1</sup> and a mono-semicarbazone. All attempts by the present author to induce reaction with a second molecule of hydroxylamine or semicarbazide have proved unsuccessful, indicating that the molecule probably contains only one true carbonyl group. In general, o-quinones react cleanly with o-phenylenediamine to give phenazine derivatives. Adrenochrome reacts with o-phenylenediamine, but under a wide variety of conditions only ill-defined amorphous products could be obtained and there was no indication of the formation of a phenazine. Adrenochrome is much more intensely coloured than either o-quinone or a quinoneimine salt; however an intensification of absorption would be expected in a molecule which was a resonance hybrid of both these structural types.

The reduction of adrenochrome is of particular interest, and moreover, can only be interpreted satisfactorily on the basis of structure (II). Hitherto it has been supposed that on reduction a leuco-compound (III), re-oxidizable to adrenochrome, is obtained<sup>2</sup>; though this leuco-compound has in fact never been isolated.



It has now been found that reduction with hydrogen – Pd charcoal in aqueous solution at room temperature and atmospheric pressure presents some rather unusual features and does not give rise to (III). Hydrogen absorption ceases when only one atom of hydrogen per mol. of adrenochrome has been absorbed, and two products are obtained in approximately equal amounts. One of these is 5:6-dihydroxy-N-methylindole (IV), which can easily be extracted with ether, and crystallizes from light petroleum in colourless needles, m.p. 135–136°. On acetylation it yields the diacetyl derivative m.p. 101° already described<sup>3</sup>. The other product which is not extracted by ether is the zwitterion (V).



This could not be isolated as such owing to the ease with which its solution decomposed on concentration, but on treatment with alkali 2:3:5:6-tetrahydroxy-N-methylindole (VI) was readily obtained, the change being analogous to the formation of a pseudobase from a quaternary salt. (VI) forms yellow prisms m.p. 228° dec., very sparingly soluble in water giving yellow solution with a strong green fluorescence, particularly marked in ultra-violet light. Acetylation with acetic anhydride-pyridine gave a dehydration product, 3:5:6-triacetoxy-N-methyl indole (VII), m.p. 111°. It was found by GADDUM and SCHILD<sup>4</sup> that dilute alkaline solutions of adrenalin absorb oxygen from the air with the development of a green fluorescence and it is suggested that this phenomenon is due to the formation of (VI) by a similar series of reactions. In any case the contention of UTEVSKY<sup>5</sup> that the fluorescence

<sup>1</sup> D. E. GREEN and D. RICHTER, Biochem. J. 31, 596 (1937).

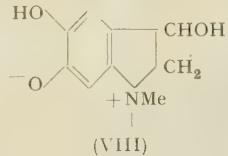
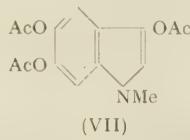
<sup>2</sup> Cf. G. B. WEST, Brit. J. Pharmacology 2, 121 (1947).

<sup>3</sup> F. BERGEL and A. L. MORRISON, J. Chem. Soc. London, 48 (1943).

<sup>4</sup> J. H. GADDUM and H. SCHILD, J. Physiol. 80, 9 P (1934).

<sup>5</sup> UTEVSKY, Advances Med. Biol. 18, 45 (1944).

is due to the formation of (III) seems untenable in the light of the present work.



It will be observed that (IV) is a dehydration product of the fully reduced compound (III) and that (V) is isomeric with adrenochrome. As these two products are formed in equal amounts, it is very probable that they arise from a common intermediate by disproportionation: this intermediate can only be the semi-quinone zwitterion (VIII), derived from (II) by the addition of one atom of hydrogen. Evidently the semiquinone disproportionates irreversibly into (IV) and (V) more readily than it can accept another hydrogen atom, so that hydrogen uptake stops at this stage. Exactly similar results were obtained when sodium hydrosulphite was employed as the reducing agent.

Neither (IV) nor (V) can be reconverted to adrenochrome and the reduction under these conditions is thus strictly irreversible. Yet it has been shown<sup>1</sup> that adrenochrome can act as a reversible hydrogen acceptor in the aerobic lactic and malic dehydrogenase systems. The present work indicates that (II) and (III) cannot form a redox system owing to the fact the latter immediately undergoes dehydration irreversibly. The most probable alternative interpretation is that the redox system involves *one*-electron transfer between adrenochrome and the semi-quinone: a similar one-electron transfer mechanism for other dehydrogenase systems has been proposed<sup>2</sup>.

Fuller details of this work will be published elsewhere.

J. HARLEY-MASON

University Chemical Laboratory, Cambridge, February 10, 1948.

#### Zusammenfassung

Für das Adrenochrom wird, gestützt auf die physikalischen Eigenschaften und das Verhalten bei der Reduktion, eine Zwischenionenstruktur vorgeschlagen. Zwei Reduktionsprodukte, und zwar 5,6-dihydroxy-N-methylindol und 2,3,5,6-tetrahydroxy-N-methylindol, konnten isoliert und charakterisiert werden. Die erwartete Reduktionsstufe, Leuko-Adrenochrom, konnte nicht erhalten werden.

Es wird ein Reduktionsmechanismus in Vorschlag gebracht, bei dem als Zwischenstufe ein Semichinon beteiligt ist. Dieser Zwischenkörper dürfte bei biologischen Oxydationen, die das Adrenochrom betreffen, eine Rolle spielen.

<sup>1</sup> D. E. GREEN and D. RICHTER, Biochem. J. 31, 596 (1937).

<sup>2</sup> Cf. W. WATERS, Chemistry of Free Radicals (Oxford, 1946), Chapter 12.

#### La formule chromosomiale de la race bisexuée de *Pycnoscelus surinamensis* L., comparée à celle de la race parthénogénétique

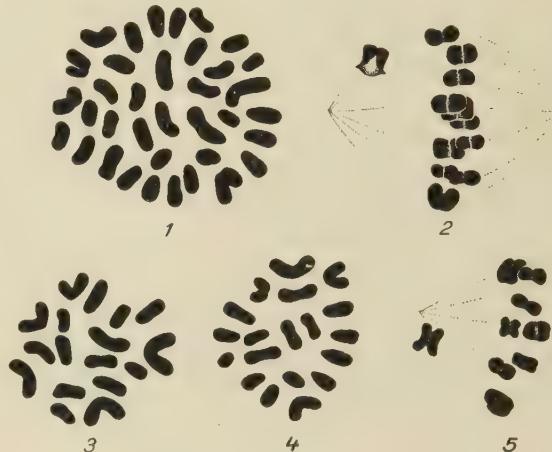
*Pycnoscelus surinamensis* est une Blatte probablement originaire de la région indo-malaise d'où elle s'est répandue dans toutes les zones tropicales et équatoriales du globe. En Europe et aux Etats-Unis, où elle a été accidentellement introduite, elle se rencontre dans les

serres chaudes. Alors que dans son habitat primitif l'espèce est bisexuée, elle n'est représentée que par des ♀ parthénogénétiques en Amérique du Nord et en Europe.

En 1945 j'ai<sup>1</sup> publié une étude complète des conditions chromosomiques dans la race thélotoque, étude qui fut grandement facilitée par l'analyse cytologique d'un ♂ unique apparu dans mon élevage. Après avoir supposé que le nombre diploïde était égal à 40, j'arrivai à la conclusion que la formule correcte était:

$$\text{♀: } 2N = 38 (36+2X). \quad \text{♂: } 2N = 37 (36+X).$$

En 1945, également, E. SUOMALAINEN<sup>2</sup> publia une brève communication sur le même sujet: n'étant pas parvenu à obtenir des cinèses ovogonales non plus que les divisions de maturation; n'ayant, d'autre part, eu que des ♀ à sa disposition, SUOMALAINEN admis que le nombre  $2N$  était égal à 36. Influencé alors par le fait que chez une espèce voisine, *Leucophaea maderae*,



*Pycnoscelus niger* BRUN. Fig. 1. - Métaphase spermatogoniale montrant 36 chromosomes. Fig. 2. - Métaphase spermatogoniale, vue de profil avec un 37<sup>e</sup> chromosome non compris dans la plaque équatoriale. Fig. 3. - Métaphase II avec 17 dyades. Fig. 4. - Métaphase II avec 19 dyades (cas rare, le plus souvent la 19<sup>e</sup> est en dehors de la plaque qui ne renferme alors que 18 dyades). Fig. 5. - Métaphase II, de profil, montrant la dyade non incorporée.

BOUIN-ALLEN (fig. 1 et 2) ou FLEMMING (fig. 3-5) -FEULGEN.

MORSE (1909) a compté 24 chromosomes, le cytologiste finlandais supposa que *Pycnoscelus* représentait une forme triploïde dérivée d'une race bisexuée dotée probablement de 24 chromosomes. L'incontestable caractère géographique de la parthénogénèse de *Pycnoscelus* serait ainsi confirmé par la polyplioïdie de la race thélotoque. Notons, en passant, que SUOMALAINEN a utilisé par ses recherches des insectes qui, comme les miens, provenaient du Jardin botanique et de la Maison des crocodiles de Berlin: la différence entre nos décomptes ne saurait donc être attribuée à une différence raciale.

Dans mon travail de 1945, j'ai également envisagé l'hypothèse de la triploïdie, mais montré que celle-ci était insoutenable puisque le ♂ que j'avais élevé montrait une méiose absolument normale. Je n'en restais pas moins intrigué par la difficulté qu'il y avait à établir avec certitude le nombre  $2N$  dans un matériel réputé facile et d'ailleurs très bien fixé.

<sup>1</sup> R. MATTHEY, Rev. suisse Zool. 52, fasc. suppl. (1945).

<sup>2</sup> E. SUOMALAINEN, Hereditas 31, 501 (1945).

Grâce à l'obligeance du Dr H. T. PAGDEN, directeur des musées de la Fédération malaise, j'ai reçu 17 *Pycnoscelus*<sup>1</sup> provenant de Kuala-Lumpur. Les résultats de l'étude d'un ♂, le solde des individus ayant été mis en élevage, a révélé des conditions chromosomiques curieuses et a éclairci l'éénigme du nombre diploïde.

Les métaphases spermatogoniales, admirablement claires, montrent toujours 36 chromosomes; mais, en examinant les fuseaux de profil, on constate l'existence d'un 37<sup>me</sup> élément placé entre la plaque équatoriale et l'un des centrosomes; cet élément, distinctement fissuré, n'a rien à voir avec l'hétérochromosome, mais doit être considéré comme un autosome n'accédant pas au plan métaphasique et subissant un curieux retard. Les premières cinèses de maturation montrent 18 tétrades et le chromosome *X* qui passe tout entier à un pôle. Dans les secondes cinèses, nous voyons réapparaître le phénomène du «lagging»; les métaphases II ont en effet, soit 17, soit 18, plus rarement 19 éléments incorporés à la plaque équatoriale (17 ou 17 + *X*); dans les deux premiers cas, une dyade est en dehors de celle-ci: au total, ces mitoses possèdent donc, soit 18, soit 19 chromosomes.

Ce «lagging», caractéristique ici pour un élément seulement, me semble en rapport avec la tendance à la thélotoxicité. Il explique peut-être les variations numériques enregistrées par divers auteurs ayant étudié la cytologie de la parthénogénèse chez les Orthoptères (par exemple, CAPPE DE BAILLON chez les Phasmes, moi-même chez *Saga pedo*). Il explique d'autre part le nombre 36 trouvé par SUOMALAINEN chez notre Blatte où je m'attends à retrouver, dans l'étude des ♀, le retard de deux éléments.

Quant à la cause même de ce phénomène, il ne m'est pas permis de me prononcer pour l'instant.

R. MATTHEY

Laboratoire de zoologie et d'anatomie comparée de l'Université de Lausanne, le 9 avril 1948.

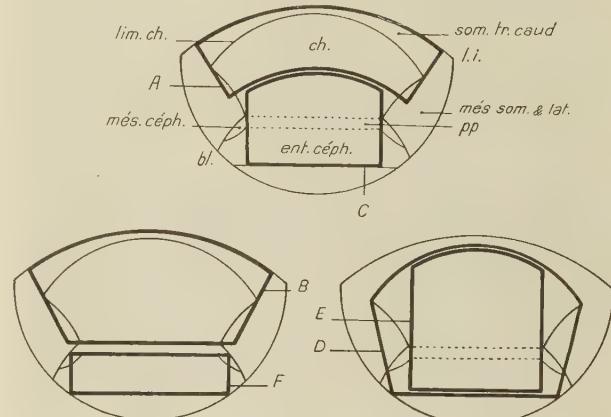
### Summary

The author has shown in 1945 that the thelytokous strain of *Pycnoscelus surinamensis* L. could not be a triploid one. This assumption is fully proved by the examination of the bisexual strain of which some individuals were obtained from Malaya. Both strains have the same chromosomal complement: ♂ 2*N* = 37; ♀ 2*N* = 38. In the male of the bisexual stock one may observe a lagging of a chromosome in the spermatogonial mitosis as well as in the second maturation divisions. We have here to do with a case of geographical parthenogenesis without polyploidy.

<sup>1</sup> D'après le Dr L. CHOPARD, du Muséum d'Histoire naturelle de Paris, auquel j'ai envoyé trois imagos (2♀, 1♂), il s'agit bien probablement de la forme bisexuée de *P. surinamensis*, et non, comme il l'avait cru tout d'abord, de l'espèce voisine, *P. niger* BRUN.

auxquelles il donne lieu, tant en ce qui concerne ses prestations intrinsèques que les influences réciproques entre l'implantat et l'hôte. Pour éviter toute erreur de localisation, nous avons employé simultanément trois embryons au même stade, celui-ci étant exactement le début de la gastrulation. Le premier reçoit sur toute sa zone blastoporelle une large marque colorée au bleu de Nil; le greffon est ensuite taillé suivant le tracé choisi, au sein de cette marque colorée; il est implanté sur la face médio-ventrale d'un hôte, non coloré. Un troisième embryon, non coloré, fournit un greffon identique au premier, et qui vient combler la brèche créée dans le donneur. Dans celui-ci, qualifié de donneur complété, le matériel investigué constituera une plage incolore entourée de matériel coloré. Cela permettra, en principe, de préciser sur coupes la valeur présumptive de ce matériel.

Les opérations envisagées ici ont porté sur la partie médiane de la zone marginale dorsale, dans une marge d'écart latéral de 30 à 45° par rapport au plan médiogéstral. 6 types de greffon ont été envisagés d'après leur valeur présumptive:



Délimitation des divers greffons (A-F) utilisés. — En gros trait plein, le contour de ces greffons. En trait mince, limites des principaux territoires présumptifs dans la zone marginale dorsale de la jeune gastrula. *bl.* niveau du blastopore; *ch.* territoire chordal; *lim. ch.* limite de celui-ci; *ent. céph.* entoblaste sus-blastoporal destiné à la région de la tête; *l. i.* limite de l'invagination; *més. céph.* emplacement du mésoblaste céphalique; *més. som. & lat.* territoire des somites et des lames latérales; *som. tr. caud.* matériel des somites postérieurs du tronc et de la queue.

*A* moitié supérieure du champ chordal et somites tronco-caudaux sus-jacents; *B* totalité du champ chordal (éventuellement avec du matériel préchordal) avec somites immédiatement adjacents et sus-jacents; *C* entoblaste sus-blastoporal, plaque préchordale et moitié inférieure du champ chordal; *D* la totalité de la zone sus-blastoporelle, sur 90° de largeur; *E* le même territoire, sur 60° de largeur; *F* une languette d'entoblaste sus-blastoporal pur (figure).

Le lieu de l'implantation a été varié de deux façons seulement: sous la zone marginale ventrale et au-dessus de celle-ci, à la hauteur du plancher du blastocèle.

Les 55 opérations retenues comme valables forment des groupes assez homogènes, mais montrent en outre que des facteurs contigents font apparaître une série de modalités. C'est dans la confrontation de ces dernières que réside l'intérêt de cette étude. On peut les sérier de la façon suivante.

<sup>1</sup> L'implantat subit une baisse évidente de potentiel morphogénétique. Celle-ci s'observe surtout pour les greffons des catégories *A*, *E*, *F*, d'étendue moins grande.

### Le potentiel morphogénétique de la zone marginale dorsale chez la jeune gastrula du Triton alpeste

Revenant à l'expérience fondamentale de SPEMANN<sup>1</sup>, la greffe d'une partie de la région blastoporelle, nous avons tenté de préciser la relation entre la valeur présumptive du greffon et l'ensemble des manifestations

<sup>1</sup> H. SPEMANN, Arch. Entw. Mech. 48, 533 (1921).

Elle se produit à divers degrés: *a*) assimilation intégrale à l'épiblaste et au mésoblaste ventral de l'hôte; *b*) assimilation entraînant une élévation de potentiel de ce mésoblaste soit avec exagération de volume d'un des pronéphros, soit avec constitution d'un pronéphros indépendant et de somites; *c*) formation d'un système secondaire dans lequel, cependant, la chorde ne se manifeste pas dans la mesure prévue d'après la valeur présumptive du greffon; il arrive, avec les greffons de la catégorie *A*, que le mésoblaste se réduise à quelques somites caudaux; ceux de la catégorie *E* se caractérisent par une capacité d'induction anormalement réduite; il n'induisent pas un cerveau antérieur complet, mais un rhombencéphale éventuellement surmonté d'une éiphyse.

2° Le potentiel du greffon paraît se maintenir et les résultats rentrent dans le cadre classique. Les greffons *A* et *B* forment des systèmes secondaires du type tronco-caudal, les greffons *C*, *D* et *E* donnent des systèmes nettement céphaliques; fait notable, les greffons entoblastiques purs *F* se portent (sauf exception mentionnée ci-dessous) jusqu'à la région branchiale sans exercer aucune activité inductrice.

3° Le greffon manifeste une élévation nette de son potentiel. Celle-ci comporte deux modalités, passive et active. *a*) L'élévation résulte du rapprochement de la partie apicale du système secondaire et de la région céphalique de l'hôte; l'analyse des cas, notamment lorsque l'axe du système secondaire est orienté obliquement, révèle une diffusion des principes inducteurs à partir de la zone primaire de potentiel maximum; *b*) l'élévation est intrinsèque et décelée le plus souvent par la nature et la localisation de l'induction provoquée; à deux reprises il a été observé qu'un greffon *A*, ne contenant que du matériel présumptif du tronc postérieur et de la queue, avait induit une ampoule cérébrale aux dépens de l'ectoblaste destiné à former l'épiderme de l'abdomen moyen ou même postérieur; tout effet des régions de l'hôte est certainement exclu dans ces cas remarquables. Une fois, d'autre part, un greffon du type *F* a donné lieu, à la suite d'un conflit cinématique singulier avec l'entoblaste de l'hôte, à la formation d'un système secondaire disposé en tête-bêche par rapport au primaire et nettement — bien qu'imparfaitement — céphalisé.

4° Une dernière modalité doit être mise à part et sort entièrement du cadre devenu classique. Elle consiste dans la transformation *directe* du greffon en tissu neural formant soit une masse compacte, soit une vésicule, soit une lame épithéliale. Dans les trois cas où ce phénomène est apparu de façon indubitable, la qualité neurale et même cérébrale de la structure est cytologiquement évidente. De même, l'origine aux dépens de l'implantat est attestée par la coloration vitale. Dans deux des cas, il s'agissait d'un greffon *A*, dans le troisième d'un greffon *B*. Dans les trois cas aussi, les données recueillies *in vivo* et les indices relevés dans l'embryon fixé ont permis de reconstituer exactement le cours des événements durant la gastrulation et la neurulation. Chaque fois, il est apparu que le greffon s'est scindé, au cours de la gastrulation, en deux ou trois parties. Une ou deux d'entre elles effectuaient une migration active et avaient une destinée conforme aux éventualités des catégories précédentes. La partie restante contractait, probablement par le jeu d'affinités tissulaires, une relation intime avec l'entoblaste ventral, devenait incapable d'effectuer sa cinématique propre et se trouvait transportée passivement par le même entoblaste. C'est tout ce matériel qui devient neural. Il s'agit là d'une évolution toute différente de celle décrite par divers auteurs dans des explantats ou dans des greffons de matériel marginal qui, alors, donne

à la fois du tissu chordal, somitique et neural. La neutralisation directe du greffon a été également obtenue récemment par TÖNDURY<sup>1</sup> en implantant dans la lèvre dorsale d'une jeune gastrula la lèvre dorsale d'une gastrula à blastopore circulaire petit. Cet auteur a ainsi constaté la neutralisation directe du choro-mésoblaste postérieur et l'a également mise en rapport avec une migration passive. Cependant, dans ses observations, les relations topographiques ne permettent pas d'exclure une influence inductrice du choro-mésoblaste primaire. Cette objection peut être écartée dans notre expérience. Seule une induction par l'entoblaste ventral pourrait être incriminée; bien qu'il convienne d'examiner ce point de vue, il faut reconnaître qu'actuellement aucune donnée ne le supporte.

Il résulte de ces expériences que le comportement du territoire marginal médian greffé sur la face ventrale est différent selon la valeur présumptive du greffon, l'endroit exact où il est porté et la cinématique qu'il accomplit. Des conditions actuellement non contrôlables règlent son interaction avec le système primaire. Les cas d'abaissement ou de maintien du potentiel propre à l'implantat s'interprètent aisément. Ceux d'élévation sont plus remarquables. Lorsqu'ils sont dus au système primaire, ils attestent l'existence du flux d'«organisines» émis par celui-ci. Lorsqu'ils sont autonomes, ils révèlent que dans l'ensemble de la zone marginale normale, les territoires de potentiel inférieur sont subordonnés à la partie apicale du système; soustraits à cette dominance et utilisés comme greffons, ces mêmes territoires deviennent capables de hausser leur potentiel jusqu'au niveau «céphalique». Ce phénomène implique, dans le système normal, l'existence d'une *compétition physiologique* entre les parties apicales et basales du système marginal. La suppression des premières donne aux secondes des possibilités d'activité dont l'expression intégrale est toutefois exceptionnelle.

Le phénomène de *neutralisation directe* paraît, de son côté, être une indication précieuse quant à la nature des conditions intervenant dans l'induction neurogène, et dans l'évolution intrinsèque des ébauches. Il est aussi à rapprocher de la neutralisation autonome de l'entoblaste (BARTH<sup>2</sup> et J. HOLTGRETER<sup>3</sup>). L'ensemble des observations suggère qu'entre les conditions orientant des groupes cellulaires vers l'état chordal, somitique, neural, il existe des relations étroites suggérant un équilibre réversible entre les «organisines» responsables. Il est intéressant d'observer que si les prestations de la cinématique sont normales, le matériel marginal accomplit un double travail: il forme de la chorde et des somites et exerce l'induction sur l'entoblaste. Mais s'il ne migre pas activement, il fournit, sans retard ni avance apparente, du tissu neural. Il n'est pas exclu que la zone marginale ait d'emblée par elle-même, le potentiel neural. La cinématique ferait tomber celui-ci au niveau chordal et somatique, tandis que l'induction reporterait la qualité neurale à l'entoblaste sus-jacent. La gastrulation réalisera ainsi la complication d'un système primitivement plus homogène.

A. DALCQ (Bruxelles) et R. LALLIER (Paris)

Université de Bruxelles, Laboratoire d'anatomie et d'embryologie de la Faculté de médecine, le 15 mai 1948.

#### Summary

Grafting has been performed on very young gastrulae of *Triton alpestris* to test the potencies of areas of the

<sup>1</sup> G. TÖNDURY, *Acta anatomica* 4, 316 (1947/48).

<sup>2</sup> L. G. BARTH, *J. exp. Zool.* 87, 371 (1941).

<sup>3</sup> J. HOLTGRETER, *J. exp. Zool.* 106, 197 (1947).

dorsal marginal zone. A special device has been used to obtain accurate data concerning the presumptive fate of the implant. The results fall into the following categories: (1) depression of the potential with various modalities of assimilation; (2) unchanged potential with the classical results of an "organizer" implantation; (3) elevation of the morphogenetic potential; in certain cases, the higher level of organization attained by the grafted material is caused by an influence of the primary host's system, while in others it is definitely bound to an intrinsic process; chordo-somatic material from the marginal zone is capable of inducing a brain from the ventral ectoblast of the host; this result, contradicting the "head organizer theory", is explained in terms of dominance and physiological competition; (4) direct transformation of marginal material into neural structures; this peculiar fate results from the lack of any activity on the part of the implant. The significance of the last result is especially emphasized.

## Untersuchungen über die Nikotinbildung des Tabaks

### 1. Die Nikotinbildung im Keimling von *Nicotiana rustica* L.

Neuere Untersuchungen über die Nikotinbildung bei der Keimung von *Nicotiana tabacum* L. haben ergeben, daß diese in zwei Phasen abläuft<sup>1</sup>. Während der ersten Phase ernährt sich der Keimling heterotroph durch Abbau seiner Reservestoffe, und das Nikotin entsteht im ganzen Keimling ziemlich regelmäßig verteilt in der Nähe der Aleuronkörner als Nebenprodukt des Eiweißabbaues. Nach einer mehr oder weniger langen Übergangszeit geht der Keimling zur autotrophen Nahrungsaufnahme über, und das Nikotin bildet sich in der Folge nur noch in der Wurzel, wahrscheinlich als Nebenprodukt der Synthese der Wurzeleiweiße.

Um abzuklären, ob dieses Verhalten auf *N. tabacum* L. beschränkt sei, wurde die Alkaloidbildung bei der Keimung von *N. rustica* L. verfolgt.

Zu diesem Zwecke wurden die Samen mit 1%iger Silbernitratlösung während einer Stunde sterilisiert und im Gewächshaus in sterilen Glasschalen auf mit Nährlösung befeuchtetem Sand und Filterpapier angekeimt. Der Nikotingehalt wurde nach der kolorimetrischen Mikromethode von WERLE und BECKER<sup>2</sup> bestimmt. Für eine Bestimmung wurden jeweils 100 Keimlinge verwendet.

Im Gegensatz zu *N. tabacum* L., dessen Samen praktisch alkaloidfrei sind, weisen diejenigen von *N. rustica* L. einen Gehalt von 1,5 mg Nikotin pro Gramm auf.

Die geknickte Form von Kurve 1 zeigt deutlich, daß die oben beschriebenen zwei Phasen der Nikotinbildung auch bei *N. rustica* L. auftreten. In den ersten zehn Tagen nimmt der Alkaloidgehalt relativ stark zu, während nachher, nach erfolgtem Abbau der Reserveeiweiße, die weitere Nikotinbildung nur zögernd erfolgt. Die Kurve verläuft dementsprechend flacher.

Aus Kurve 2, welche den Nikotingehalt auf das Trockengewicht bezogen zeigt, ist diese Krise der Nikotinbildung zu Beginn der zweiten, autotrophen Phase noch besser ersichtlich; der Alkaloidgehalt nimmt sogar ab. Nach 40 Tagen, wenn die Keimlinge eine Länge von etwa 3 cm aufweisen, besitzen sie erst ungefähr einen Zehntel des Nikotingehaltes älterer Pflanzen. Die Umstellung von

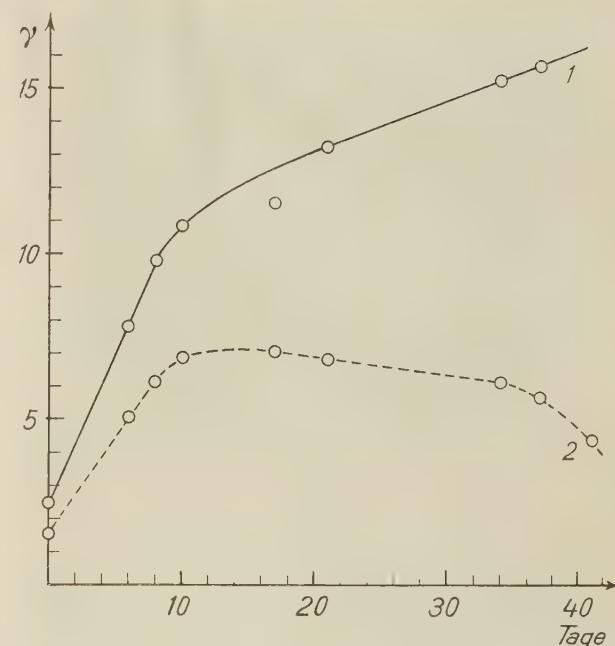


Abb. 1. – Nikotingehalt der Keimlinge von *Nicotiana rustica* L.  
— γ Nikotin pro 10 Keimlinge; - - - γ Nikotin pro mg Trockengewicht.

der heterotrophen zur autotrophen Ernährung bietet dem Keimling offenbar beträchtliche Schwierigkeiten. Insbesondere braucht die Wurzel längere Zeit, bis die Nikotinsynthese richtig in Gang kommt, und infolgedessen bleibt in dieser Übergangszeit der Nikotinzuwachs stark hinter der Zunahme des Trockengewichtes zurück, während später, nach erfolgter Umstellung, wieder ein bedeutend stärkerer Anstieg des Nikotingehaltes erfolgt.

### 2. Zur Nikotinbildung der Tabakwurzel

Das in den Wurzeln der Tabakpflanze erzeugte Alkaloid<sup>1</sup> gelangt mit dem Transpirationsstrom in die Tabakblätter und wird dort abgelagert<sup>2</sup>. Diese Feststellung zeigt, daß alle bisherigen Versuche, einen Zusammenhang zwischen dem Eiweißstoffwechsel der Tabakblätter und ihrem Nikotingehalt aufzudecken, scheitern mußten, weil das Nikotin kein Stoffwechselprodukt der Blätter ist.

Falls eine Abhängigkeit der Nikotinbildung vom Eiweißaufbau besteht, muß als Bezugsbasis nicht das Blatt oder der Stengel gewählt werden, sondern das Organ, welches dieses Alkaloid erzeugt, nämlich die Wurzel. Und zwar muß der Eiweißstoffwechsel der Wurzel zum Nikotingehalt der ganzen Pflanze in Beziehung gesetzt werden. Da sich in der wachsenden Pflanze Frisch- und Trockengewicht fortlaufend ändern, und nicht die Kenntnis der relativen, sondern der absoluten Menge des gebildeten Nikotins und Wurzeleiweißes notwendig ist, muß als Bezugsgröße die ganze Pflanze bzw. die ganze Wurzel gewählt werden.

Während des Sommers 1947 sind solche Versuche mit der aus dem Puschlav stammenden endemischen Tabaksorte *Paesana* ausgeführt worden. Fünfwöchige Setzlinge wurden in Gartenbeete ausgepflanzt. Während 21 Wochen sind denn wöchentlich der Nikotingehalt je Pflanze und gleichzeitig der Eiweißgehalt der Wurzel analytisch festgestellt worden. Während die Analysen

<sup>1</sup> H. SCHMID, Diss. ETH. (Zürich 1947).

<sup>2</sup> E. WERLE und H. W. BECKER, Biochem. Z. 313, 182 (1942).

1 Literatur siehe: F. BLANK, Exper. 1, 111 (1945).

2 H. SCHMID, Diss. ETH. (Zürich 1947).

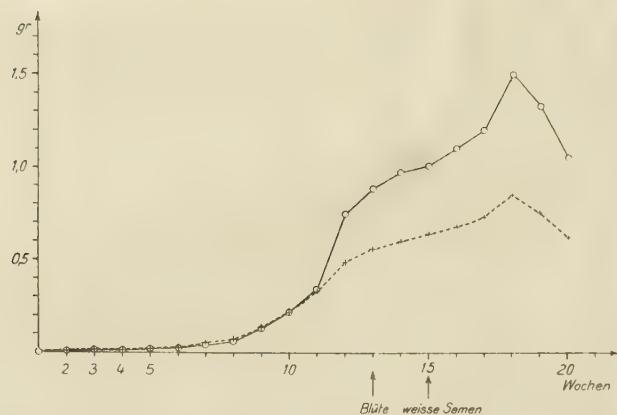


Abb. 2. - Totaler Nikotingeinhalt der Tabakpflanze und Eiweißgehalt der Wurzel. Abszisse: Alter der Pflanzen in Wochen. Ordinate: — Nikotingeinhalt in g je Pflanze, - - - Eiweißgehalt in g je Wurzel.

der ersten 6 Wochen das Mittel aus einer größeren Anzahl Pflanzen vorstellen, bilden die Werte von der 7. Woche an das Mittel von je drei Pflanzen. Für die Nikotinanalyse im wässrigen Destillat kam die kolorimetrische Methode mit Bromzyan zur Anwendung<sup>1</sup>. Der Eiweißgehalt der Wurzeln wurde nach BARNSTEIN bestimmt<sup>2</sup>.

Das Ergebnis der Untersuchung ist in Abb. 3 dargestellt. Bis zur 10. Woche erzeugt die Wurzel etwa gleichviel Gramm Eiweiß wie Nikotin. Weil Nikotin mit 2 N-Atomen je Molekül ungefähr den gleichen Stickstoffgehalt (17,28 % N) besitzt wie Eiweiß (16,0 %), würde dies besagen, daß in der Wurzel je synthetisierte Aminosäure ungefähr ein halbes Molekül Nikotin gebildet wird (?). Da das Nikotin aus dem Stoffwechsel ausscheidet, scheint die Tabakwurzel mit dem aus dem Boden aufge-

nommenen assimilierbaren Stickstoff außerordentlich wenig haushälterisch umzugehen, denn von je zwei N-Atomen wird nur eines im Wurzeleiweiß, das andere dagegen im Nikotin festgelegt! Die Eiweißsynthese im Stengel und in den jungen Blättern ist dabei nicht berücksichtigt; jene verläuft nach unseren heutigen Kenntnissen ohne Beziehung zum Nikotinstoffwechsel.

Um die 12. Woche schickt sich die Tabakpflanze zum Blühen an. Der Eiweißaufbau in der Wurzel tritt dann hinter der Nikotinbildung zurück. Zur Zeit der Samenreife durchlaufen beide Größen ein Maximum und fallen dann mit dem Absterben der Pflanze rasch zurück.

Der festgestellte Parallelverlauf des Nikotingehaltes und der Eiweißsynthese in der Wurzel könnte eine Zufallserscheinung der untersuchten Sorte *Paesana* sein. Es wurde daher in der Literatur nach einer Bestätigung unseres Befundes gesucht. Aus den Analysentabellen von VLĂDESCU<sup>1</sup> kann tatsächlich ein ähnliches Verhalten einer anderen Tabaksorte abgelesen werden. Leider ist in jenen Tabellen das Trockengewicht als Bezugsgröße gewählt, und das Jugendstadium ist nicht untersucht worden. Da indessen das Gewicht der Versuchspflanzen und deren Wurzeln angegeben ist, kann der Nikotingeinhalt je Pflanze und der Eiweißgehalt je Wurzel berechnet werden. Das Ergebnis ist in Abb. 4 dargestellt. Wie bei unseren Analysen ergibt sich bei blühreifem bzw. pfückreifem Tabak ein ähnliches Überwiegen des Nikotingehaltes über den Gehalt an Wurzeleiweiß. Ferner ist eine analoge Zunahme beider Komponenten bis zur Samenreife festzustellen, wobei der Nikotingeinhalt steil ansteigt. Zur Zeit der Fruchtreife durchlaufen ebenfalls beide Kurven ein Maximum und fallen dann zurück.

Weitere Untersuchungen müssen abklären, ob der gefundenen Beziehung zwischen totalem Nikotingeinhalt und Wurzeleiweißgehalt der Tabakpflanze wirklich eine stoffwechselphysiologische Koppelung oder nur zufällige Parallelerscheinungen zugrunde liegen.

H. SCHMID und M. SERRANO

Pflanzenphysiologisches Institut der ETH Zürich, den 31. März 1948.

#### Summary

During germination the tobacco seedling produces nicotine from proteins accumulated in the seed. Later on the nicotine formation of the growing tobacco plant is dependent on the protein synthesis in its root. The comparison of the *protein production by the tobacco root with the nicotine content of the whole plant* shows an interesting parallelism.

<sup>1</sup> A. I. SMIRNOW, *Tabulae biologicae* 18, 86 (1940).

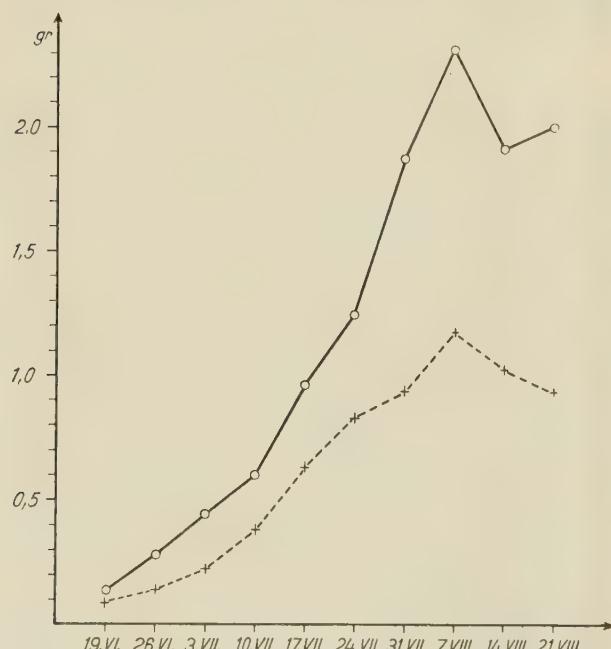


Abb. 3. - Totaler Nikotingeinhalt der Tabakpflanze und Eiweißgehalt der Wurzel nach VLĂDESCU. Abszisse: Zeitintervalle in Wochen. Ordinate: — Nikotingeinhalt in g je Pflanze, - - - Eiweißgehalt in g je Wurzel.

<sup>1</sup> E. WERLE und H. W. BECKER, *Biochem. Z.* 313, 182 (1942); s. auch: H. SCHMID, I. c.

<sup>2</sup> H. BRÜCKNER, *Die Biochemie des Tabaks* (Berlin 1936), p. 364.

#### Experimenteller Beitrag zur Frage der Mitochondrienfunktion

Obwohl die als Mitochondrien, Chondriokonten, Plastosomen usw. bezeichneten Protoplasmaelemente schon seit über 50 Jahren bekannt sind, ist man bezüglich ihrer funktionellen Bedeutung über reine Mutmaßungen nicht hinausgekommen. Neben ihrer Kleinheit und schweren färberischen Darstellung ist daran in erster Linie ihre Empfindlichkeit gegenüber der Fixation und postmortalen Einflüssen schuld. Im Phasenmikroskop (PM) steht uns heute ein Instrument zur Verfügung, mittels dessen die Zellelemente *in vivo* ohne vorgängige Färbung und Schrumpfung studiert werden können. —

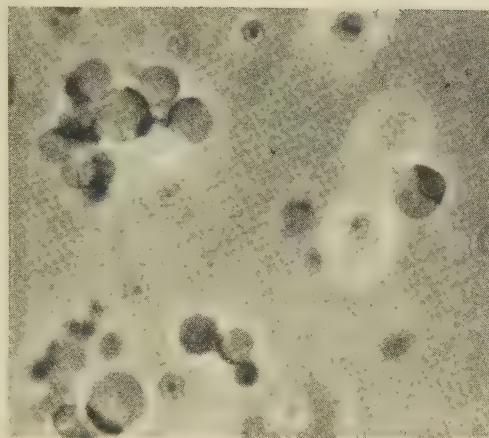


Abb. 1. Frei schwimmende Mitochondrien aus zerstörten Nierentubuli. Mitochondrionmembran bläschenförmig vom (schwarz erscheinenden) Körper abgehoben. PM ungefärbt, 1400 mal.

Über einige Einzelbeobachtungen und die Technik der Versuche haben wir an andern Orten berichtet<sup>1</sup>.

a) *Die trübe Schwellung.* In der pathologischen Anatomie versteht man darunter eine Zellveränderung, welche bei zahlreichen Allgemeininfekten und Vergiftungen, besonders in den Nierentubuli gefunden wird.

Zerquetscht man lebensfrische Zellen von Nierentubuli und schwemmt die Fragmente in molarer Rohrzuckerlösung auf, so sind die Mitochondrien im PM als frei schwimmende, dunkle Stäbchen erkennbar. Die gleiche Form zeigen sie auch in intakten, frischen Nierenzellen und in Zellkulturen<sup>2</sup>, und zwar sowohl im PM als auch im gefärbten Schnitt.

Verwendet man jedoch Tyrode-, Ringer- oder einfach physiologische Kochsalzlösung als Suspensionsmedium, so nehmen die Mitochondrien in intakten Zellen schon nach wenigen Sekunden die Form kleiner Granula an welche im weiteren Verlauf anschwellen. Dieselbe Formumwandlung zeigen die Mitochondrien in überalterten Zellkulturen (4–6 Tage) und bei der postmortalen Autolyse. Die frei in den erwähnten Medien schwimmenden Mitochondrien lassen dabei erkennen, daß sich die bisher nicht sichtbare Membran des Mitochondrions vom Körper bläschenförmig abgehoben hat. Der Inhalt dieses Bläschen ist wesentlich heller als der eigentliche Mitochondrienkörper (Abb. 1). — Auch im hypertonen Milieu (molares NaCl) findet sich nach anfänglicher Schrumpfung diese Bläschenform, noch viel deutlicher ist sie aber im hypotonen Medium (dest. H<sub>2</sub>O usw.). Die Schwellung ist in diesen beiden Medien reversibel, wenn isotone Lösung dazu gebracht wird. — Nach Kenntnis dieser Befunde ist es uns auch gelungen, die bläschenförmig geschwellten Mitochondrien auch im gefärbten histologischen Schnitt zu erkennen.

Die trübe Schwellung scheint demnach im wesentlichen auf einer Mitochondrienschwellung zu beruhen. Die künstliche Aufhellung trüb geschwollener Zellen durch verdünnte Essigsäure ist auf die Präzipitation des Bläscheninhaltes an der Mitochondrionmembran zurückzuführen, im Bläschen selbst bleibt nur die klare Flüssigkeit zurück.

Die Vergrößerung der Mitochondrien bei trüber Schwellung kann nach dem oben Gesagten durch reine Osmose (Angebot verdünnter Gewebsflüssigkeit usw.),

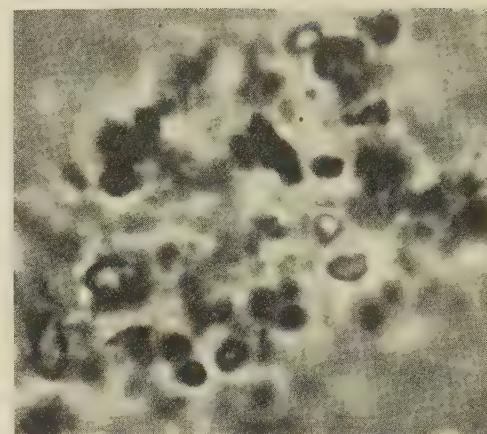


Abb. 2. Massenhaft unregelmäßig geformte, fast kristallartige Gebilde in einer Nierenzelle der Maus, 12 Stunden nach intraperitonealer Eiereiweißinjektion. PM ungefärbt, 2000 mal.

durch Störung der Membranpermeabilität (hypertonisches NaCl usw.) oder durch Autolyse bedingt sein.

b) *Speicherfunktion.* Werden einer Maus 2 cm<sup>3</sup> Hühnereiweiß intraperitoneal injiziert, so erscheinen nach einigen Stunden grobe Tropfen in den Zellen der Nierentubuli (OLIVER<sup>1</sup>). Im Schnitt ergeben sie positive Fibrinfärbung, im PM sind sie stark glänzend und etwas unregelmäßig strukturiert (Abb. 2). Untersucht man eine Nierenzellauflaufschwemmung schon 30 Minuten nach der Eiweißinjektion und wartet, bis die frei schwimmenden Mitochondrien bläschenförmig sind, so lassen einige Mitochondrien im Bereich ihres Körpers eine erneute Anschwellung erkennen. Dieselbe ist in dieser Phase dunkel, später hellt sie sich jedoch auf und wird stark lichtbrechend (Abb. 3). Schließlich erscheint der ganze Mitochondrienkörper als glänzende, unregelmäßig konturierte Kugel.

Derselbe Vorgang, allerdings zeitlich stark verzögert, ist nach massiver Injektion von Trypanblau in die Bauchhöhle zu beobachten, doch sind die glänzenden Gebilde nunmehr tiefblau gefärbt. — Gibt man zu einer Fibroblastenkultur Neutralrot in starker Verdünnung, so schwelten die Mitochondrien ebenfalls und werden dunkelrot.

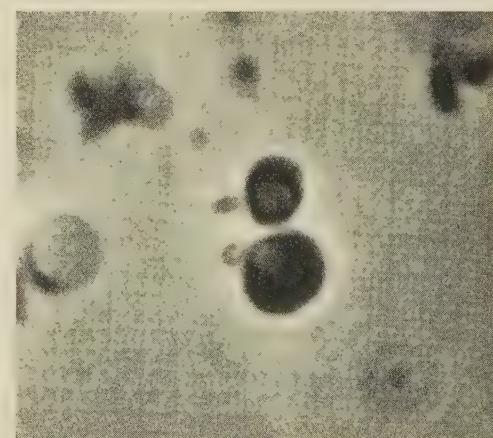


Abb. 3. Zwei frei schwimmende Mitochondrien von Nierenzellen einer Maus, 2 Stunden nach Eiweißinjektion. Die Mitochondrien sind im ganzen auffällig dunkel und enthalten je einen unregelmäßig geformten, glänzenden Körper. PM ungefärbt, 2000 mal.

<sup>1</sup> H. U. ZOLLINGER, erscheint in: Am. J. Path.; ferner Schweiz. Z. Path. 11, 276 (1948); Mikroskopie (Wien) 3, 1 (1948).

<sup>2</sup> H. U. ZOLLINGER, Mikroskopie (Wien) 3, 1 (1948).

<sup>1</sup> J. OLIVER und E. M. LUND, J. Exp. Med. 57, 435 (1933).

Aus diesen Befunden ergibt sich, daß den Mitochondrien neben der obenerwähnten Aufsaugeigenschaft für Flüssigkeit auch eine gewisse Speicherfunktion innewohnt. Man weiß ja, daß bei der Vitalfärbung neben der Speicherung auch eine, wenn auch bescheidene, Schädigung der Zellen entsteht, die ihrerseits zur Kombination von Farbstoffspeicherung mit Eiweißakkumulation in den Mitochondrien führt. So entsteht das Doppelbild von Eiweiß- und Farbstoffspeicherung. **H. U. ZOLLINGER**

Pathologisches Institut der Universität Zürich, den 7. April 1948.

#### Summary

In the phase microscope it can be seen that cloudy swelling is the consequence of an enlargement of the mitochondria, whereby the membrane of the mitochondria is detached from the body of the mitochondrion. An increased water intake seems to be the reason of this phenomenon.

The intraperitoneal injection of hen egg albumen is followed after several hours by an accumulation of hyaline droplets in the protoplasma of the renal tubule cells. The PM reveals that this foreign protein is stored within the mitochondria, which are converted into brilliant granules. The same is true for the accumulation of vital dyes in kidney tubule cells, but in this case there is a combination of the dye with protein deriving from a slight lesion of the cells.

### Comportamento delle fosfatasi alcaline all'azione di alcuni veleni carioclasici

**Iprite**<sup>1</sup>. Da nostre esperienze con iprite a dosi alte (concentrazione  $6 \cdot 10^{-3}$  M) su mitosi embrionali di *Asellus aquaticus*, abbiamo visto che essa agisce come veleno carioclasico, altera cioè profondamente il processo senza però avere una vera e propria azione di blocco metafasico, tipica della colchicina.

Gli effetti si possono descrivere così: dalla profase alla metafase la mitosi appare indisturbata, dalla metafase alla telofase i nuclei sono profondamente alterati e i cromosomi, pur senza perdere la loro individualità, appaiono impastati. Quando le cellule vanno a morte mostrano nei nuclei grossi blocchi cromatici contratti, che derivano dai cromosomi. Tutto appare quindi come se la cromatina del nucleo non si possa disciogliere, dopo la telofase.

Questo fatto e l'osservazione che l'azione avvelenante più spiccata sembra entrare in gioco quando inizia il processo di degradazione dell'acido timonucleico, poteva far supporre che fosse alterato il processo di defosforilizzazione, che presiede alla scissione degli acidi nucleici. Tale azione poteva essere dovuta a inibizione o distruzione degli enzimi implicati in questo processo, cioè delle fosfatasi. Abbiamo quindi provato l'azione dell'iprite su gonadi di Cimotoidi. Abbiamo usato due metodi: uno, quello di trattare per 15 min. ovuli già fissati e sezionati con la soluzione acquosa satura di iprite (concentrazione  $6 \cdot 10^{-3}$  M), l'altro di esporre la gonade viva *in toto*, per 15 min., appena estratta dall'animale, e fissarla poi per la reazione di Gomori.

Col primo metodo abbiamo ottenuto inibizione totale delle monofosfatasi, eccetto che nel nucleolo, che appariva poco o nulla alterato. Col secondo metodo abbiamo potuto notare un'azione graduale, dovuta al fatto che l'iprite agiva con diversa intensità nei diversi strati.

<sup>1</sup> Fornita dall'Ispettorato di Artiglieria del Ministero della Guerra, che vivamente ringraziamo.

Negli strati esterni sono alterati citoplasma, nucleo e molto leggermente anche il nucleolo. Man mano che si procede verso l'interno del preparato, la reazione riappare prima nel nucleo e poi anche nel citoplasma. È interessante notare che le fosfatasi del nucleolo anche degli strati più esterni non sono mai totalmente alterate.

A parte quindi il diverso potere di penetrazione dell'iprite, v'è una diversa resistenza delle fosfatasi proprie delle varie strutture della cellula.

L'inibizione è stata provata anche sulle difosfatasi, seguendo il primo metodo, cioè il trattamento delle sezioni; anche in questo caso è minore nel nucleolo che nel nucleo.

**Sali di mercurio.** E noto<sup>1</sup> che alcuni sali di mercurio e principalmente il nitrato, in concentrazioni 0,001 M, inferiori cioè ai limiti di fissazione, hanno sulle mitosi azione di tipo colchicinico e diminuiscono la colorabilità della eucromatina.

Abbiamo quindi esaminato l'azione di tale sale sulle fosfatasi, trattando sezioni con una sua soluzione per cinque ore e mezzo. La reazione delle fosfatasi è stata interamente distrutta, eccetto che nel nucleolo. Azione cioè del tutto simile a quella dell'iprite.

**Conclusioni.** Le fosfatasi alcaline sono inattivate da alcuni veleni carioclasici, iprite e sali di mercurio. La loro inibizione è diversa a seconda che appartengano al nucleo o al citoplasma. Riteniamo pertanto probabile che l'azione carioclasica di detti veleni sia almeno in parte imputabile a distruzione di fosfatasi.

Quanto alla resistenza delle fosfatasi nucleolari, noi poniamo l'ipotesi che esse, pur essendo del tipo di quelle citoplasmatiche e nucleari, ne differiscono, data la loro maggiore resistenza e attività, per un numero diverso di gruppi ad attività enzimatica, che sarebbero insensibili o avrebbero un bassissimo fattore di competizione con l'iprite. Solo ulteriori ricerche chimiche potranno chiarire questo punto.

Le nostre esperienze possono anche trovar ragione del comportamento all'iprite delle cellule proliferative osservato da GILMAN<sup>2</sup>. Le cellule esposte all'iprite durante il periodo di mitosi subiscono profonde alterazioni: e ciò ci sembra una prova che le fosfatasi siano essenziali ai processi mitotici. Cellule esposte a tale azione durante il riposo, subiscono solo un ritardo all'entrata in mitosi. Noi supponiamo quindi che le mono e le difosfatasi nucleolari, non essendo attaccate dall'iprite, sopperiscono il nucleo di quelle andate distrutte, e il ritardo della cellula ad entrare in mitosi indicherebbe il tempo necessario a tale trasformazione.

In conclusione, dunque, ci sembra di poter affermare: 1.º che l'azione carioclasica dell'iprite e dei sali di mercurio sia da imputarsi, almeno parzialmente, a distruzione di fosfatasi alcaline;

2.º che le mono e le difosfatasi alcaline nucleolari presentano qualche differenza da quelle nucleari e citoplasmatiche;

3.º che le fosfatasi alcaline sono indispensabili ai processi mitotici e meiotici.

**G. MONTALENTI e M. DE NICOLA**

Istituto di Genetica dell'Università di Napoli e Centro di Citologia Genetica del C.N.R., il 2 febbraio 1948.

#### Summary

The effect of an aqueous solution ( $6 \cdot 10^{-3}$  M) of mustard oil on phosphatases was tested in cymotoid oocytes by treatment either of fixed and sectioned

<sup>1</sup> A. LEVAN, *Hereditas* 32 (1946).

<sup>2</sup> A. GILMAN e F. PHILIPS, *Science* 103, 409 (1946).

ovaries or of fresh gonads. Nuclear and cytoplasmic mono- and diphosphatases are destroyed; nucleolar phosphatases on the contrary are unaltered or only slightly damaged.

The authors put forward the hypothesis that nucleolar phosphatases have a different kind of enzymatic active groups which might have a low competition factor in regard to mustard oil. Possibly the caryoclastic action of this substance is due, at least in part, to the destruction of alkaline phosphatases which are necessary to mitotic processes.

### Distribuzione di fosfatasi alcaline in gonadi di Crostacei isopodi in rapporto al ciclo degli acidi nucleici

Ricerche della KRUGELIS<sup>1</sup> in testicolo di topo e in oociti di alcuni invertebrati marini<sup>2</sup>, utilizzando la tecnica istochimica di Gomori, hanno dimostrato la presenza di fosfatasi alcaline in cellule a carattere proliferativo con diversa distribuzione nei vari stadi, concludendo per la loro indipendenza, come localizzazione, dall'acido ribonucleico citoplasmatico.

Noi abbiamo condotto la nostra ricerca sugli ovociti in accrescimento e sugli spermatociti di alcuni Crostacei Isopodi.

Abbiamo ricercato le fosfatasi alcaline ( $\text{pH}$  9,5, substrati glicerofosfato di sodio ed acido timonucleico depolimerizzato), con la tecnica di Gomori, durante la spermatogenesi e l'ovogenesi di *Asellus aquaticus* e Cimotoidi (*Meinertia parallela* e *Anilocra physodes*). Gli stadi osservati sono stati per la spermatogenesi, le spermatogonie, gli spermatociti di I° e II° ordine, gli spermatidi e gli spermatozoi. Per l'ovogenesi, gli stadi da ovogonie a ovociti in diplotene e prima parte dell'auxocitosi, quando la cromatina entra nello «stadio diffuso».

I risultati generali sono stati i seguenti: presenza di una monofosfatasi alcalina, comune al citoplasma, nucleo e nucleolo, in quantità maggiore in questi ultimi due. Quanto alla localizzazione, essa appare diffusa e omogenea nel citoplasma, discontinua granulare e localizzata sulle strutture nel nucleo, compatta e perfettamente omogenea nel nucleolo. Cioè tutte figure perfettamente corrispondenti a quelle ottenute con i comuni coloranti nucleari.



Fig. 1. – *Anilocra*, ovogonie e ovociti in accrescimento ( $\times 285$ ).

<sup>1</sup> E. J. KRUGELIS, J. Roy. Micr. Soc. 60, 8 (1940).

<sup>2</sup> E. J. KRUGELIS, Biol. Bull. 93, 205 (1947).

I tempi di incubazione richiesti per mettere in evidenza le fosfatasi sono considerevolmente più brevi negli ovari che nei testicoli, il che fa supporre che la quantità delle fosfatasi sia maggiore nei primi. Una differenza è stata anche riscontrata fra i Cimotoidi e l'*Asellus*: in questo ultimo il tempo di incubazione richiesto è maggiore.

*Spermatogenesi.* Per quanto riguarda la spermatogenesi, sia in *Asellus* che in Cimotoidi, la quantità va diminuendo da spermatogonie a spermatociti, a spermatidi, i quali ultimi ne appaiono del tutto sprovvisti, eccetto che lungo la membrana esterna e particolarmente in una zona di essa. Gli spermatozoi appaiono di nuovo positivi.

Per quanto riguarda i nuclei di rivestimento dei testicoli di *Asellus*, o nuclei giganti poliploidi, da nostre osservazioni inedite con i comuni coloranti nucleari risulta che la cromatina può presentarsi in stadi diversi di dispersione; a questi corrispondono diversi aspetti delle fosfatasi.



Fig. 2. – *Meinertia*, giovani ovociti ( $\times 1030$ ).

Abbiamo classificato i dati in tre categorie:

Gruppo I: cromatina diffusa. Non è visibile una netta granulazione nel nucleo: la reazione delle fosfatasi è quasi nulla nel corpo nucleare, intensissima nei nucleoli (da uno a cinque).

Gruppo II: cromatina raggruppata in granuli molto evidenti: fosfatasi presente nei nucleoli e nelle zolle cromatiche.

Gruppo III: cromatina estremamente compatta ed addensata, granulazioni difficilmente visibili e nucleoli anche poco visibili e reazione delle fosfatasi intensissima e uniforme, in tutto il nucleo.

La reazione è sempre negativa nel citoplasma di queste cellule, ad eccezione di quelle del gruppo III, in cui è debolmente positiva.

*Ovogenesi.* Negli ovari di *Asellus* si nota una progressiva diminuzione di enzima da ovogonie ai vari stadi di accrescimento; si mettono in evidenza con la reazione di Gomori tipiche figure cromosomiche (fig. 3); il citoplasma subisce una notevolissima diminuzione di colorabilità passando dagli stadi molto giovanili, fortemente positivi, agli stadi più avanzati del tutto negativi. Per gli ovari di Cimotoidi le osservazioni sono parallele e sono state eseguite con maggiore particolarità date le maggiori dimensioni degli ovociti. Si nota sempre un nucleolo che reagisce con eguale intensità in tutti gli stadi. Nel resto del nucleo la fosfatasi è distribuita secondo le tipiche strutture cromosomiche, caratteristiche di ciascuna specie. L'aspetto dei bivalenti all'inizio dello «stadio diffuso» è infatti molto diverso e tipico nelle specie del genere *Meinertia*, e, rispettivamente, in *Anilocra*. Nella prima i bivalenti costituiscono piccoli blocchi a contorno irregolare (fig. 2), mentre in *Anilocra* conservano aspetto allungato, filamentoso (fig. 1 e 4). A queste figu-



Fig. 3. - *Asellus*, ovocite di media grandezza ( $\times 1030$ ).

re, ottenute con i comuni coloranti nucleari, corrispondono esattamente le figure che si ottengono con la reazione Gomori.

Negli ovociti di massima dimensione osservata, in cui la vitellogenesi è già avanzata, la vescicola germinativa dà reazione debole.

Anche qui le figure sono identiche a quelle ottenute con i coloranti nucleari dell'acido desossiribosonucleico.

Nel citoplasma la quantità di fosfatasi è notevole negli stadi giovanili e diminuisce fino a sparire o quasi quando è iniziata la vitellogenesi. I nuclei delle cellule di rivestimento, piccoli, diploidi, danno reazione intensissima a struttura granulare, e non mostrano alcun ciclo paragonabile a quello dei nuclei poliploidi dei testicoli.

*Difosfatasi.* Le difosfatasi sono presenti in piccola quantità nel nucleo e con distribuzione omogenea, in notevole quantità nel nucleolo su strutture filamentose all'interno di esso e su una fascia lungo la membrana nucleolare. Mancano nei nuclei follicolari.

*Conclusioni.* Dalle nostre osservazioni abbiamo innanzi tutto avuto prova che le monofosfatasi alcaline seguono, come localizzazione, l'acido desossiribonucleico. Abbiamo infatti osservato figure identiche a quelle ottenute con i comuni coloranti nucleari ed evidentissima è

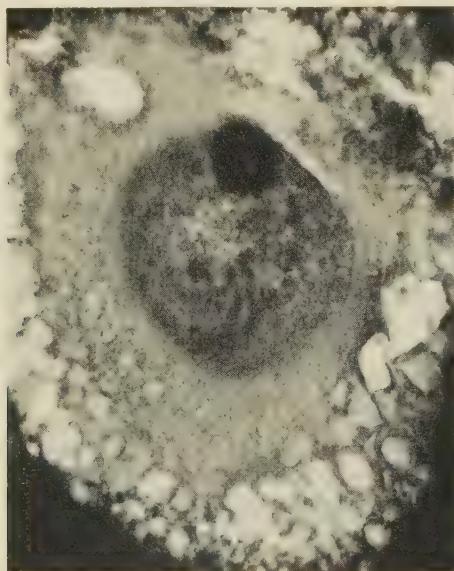


Fig. 4. - *Anilocra*, ovocite di media grandezza, in vitellogenesi ( $\times 1030$ ).

la differenza di aspetto che presenta il nucleo di *Meinertia parallelia* da quello di *Anilocra*, in cui le strutture cromosomiche sono nettamente differenti. Ciò conferma le osservazioni di DANIELLI<sup>1</sup> e KRUGELIS<sup>2</sup>. Questo non può meravigliare qualora si pensi che le fosfatasi, in qualità di enzimi fosforilizzanti, devono presiedere alla sintesi e alla degradazione di composti fosforati quali sono gli acidi nucleici.

In vista di ciò, noi abbiamo interpretato il ciclo delle monofosfatasi come contemporaneo a quello degli acidi nucleici. Infatti le spermatogonie e le ovogonie appaiono più ricche in fosfatasi in quanto dovranno produrre una notevole sintesi di acidi nucleici per le successive mitosi e meiosi. Quando si giunge a spermatidi, praticamente tali sintesi sono terminate ed infatti essi danno una pallida reazione di Feulgen. Così anche negli ovociti i nuclei, giunti alla vitellogenesi, hanno terminato di metabolizzare acido timonucleico.

Parallelamente il citoplasma, negli stadi giovanili, è particolarmente ricco di enzima che servirà per la sintesi di acido ribonucleico, durante il prossimo enorme aumento di volume. Iniziata la vitellogenesi, tale sintesi si arresta (con l'assorbimento ultravioletto CASSPERSON<sup>3</sup> aveva notato una diminuzione di acido ribonucleico parallela all'accrescimento dell'ovocita e tale osservazione era stata confermata per altre vie da BRACHET<sup>4</sup>) e la fosfatasi scompare quasi. Dobbiamo però rilevare che non abbiamo ancora controllata la distribuzione nel nostro materiale dell'acido ribonucleico.

L'unico punto oscuro sembrava la presenza nel nucleolo, che è Feulgen negativo, di una difosfatasi a tipo nucleare (substrato acido timonucleico). Nostre successive ricerche di inibizione di detti enzimi con iprite e sali di mercurio<sup>5</sup>, ci hanno dato prova che sia le mono che le difosfatasi alcaline del nucleolo si debbono considerare diverse da quelle nucleari e citoplasmatiche, in quanto resistono ad agenti così violenti.

Poiché la loro reazione appare immutata o quasi, noi abbiamo formulato l'ipotesi che esse abbiano più gruppi di attacco, cui è dovuta l'azione enzimatica. Alcuni di questi gruppi sarebbero insensibili o avrebbero un bassissimo fattore di competizione per l'iprite, conservando anche dopo l'azione di questa, una qualche attività.

Le difosfatasi nucleari, eccetto che nel nucleolo, hanno aspetto granulare e si localizzano sulle strutture cromosomiche.

In conclusione ci sembra di poter affermare:

1.° Che le monofosfatasi si trovano in esatta corrispondenza delle strutture nucleari Feulgen positive. Si trovano inoltre nel citoplasma e nel nucleolo dei giovani ovociti, e scompaiono dal primo nell'auxocitosi, mentre è in atto la vitellogenesi. Riteniamo che la localizzazione citoplasmatica sia in rapporto con la distribuzione dell'acido ribonucleico.

2.° Che le fosfatasi nucleolari, essendo di tipo diverso, devono essere considerate a parte da quelle nucleari e citoplasmatiche;

3.° Che le difosfatasi non seguono così strettamente la localizzazione degli acidi nucleici.

G. MONTALENTI e M. DE NICOLA

Istituto di Genetica dell'Università di Napoli e Centro di Citologia Genetica del C.N.R., il 2 febbraio 1948.

<sup>1</sup> J. F. DANIELLI, *Nature* 156, 294 (1946).

<sup>2</sup> E. J. KRUGELIS, *Genetics* 30, 12 (1945).

<sup>3</sup> T. CASSPERSON, *Skand. Arch. Phys.* 73, Suppl. 8, 81 (1936).

<sup>4</sup> J. BRACHET, *Embryologie chimique*, Bruxelles (1946).

<sup>5</sup> G. MONTALENTI e M. DE NICOLA, questo fascicolo, pag. 314.

## Summary

The distribution of alkaline phosphatases has been studied in male and female gonads of some isopod crustaceans by means of Gomori's reaction.

Monophosphatases are found on all Feulgen-positive nuclear structures, in the nucleolus and in the cytoplasm of young oocytes. They disappear from the cytoplasm in auxocytosis, during yolk formation, although they persist in the germinal vesicle. The authors think that the cytoplasmic localization is coincident with ribonucleic acid distribution.

From the experiments related in the following note, nucleolar phosphatases appear to be in some way different from the nuclear (*sensu stricto*) and cytoplasmic phosphatases.

Diphosphatases do not follow so closely the nucleic acid localization. They are absent from cytoplasm; in the nucleolus they are not distributed uniformly but show characteristic structure; in the nucleus they are not localized in the chromosomes but homogeneously diffused.

## Zwei neuartige Erkrankungen bei Insekten

Im Winter 1942 erhielt ich von Prof. A. THIENEMANN einige Larven von *Camptochironomus tentans* aus dem Drecksee bei Plön, die mit zwei interessanten Infektionen befallen waren. Die kranken Larven hatten einen weißen, undurchsichtigen Fettkörper, der sich von dem grünlichen Fettkörper gesunder Larven deutlich unterschied. Ihre Bewegungen waren langsamer als die der gesunden Larven. Sie übten gegen Ende der Infektion nicht mehr die schwingenden Atmungsbewegungen aus und starben in 7–14 Tagen ohne auffällige Erschlaffung oder Verfärbung. In einem Teile der Larven fanden wir im Fettkörper eine große Menge eirunder, stark lichtbrechender Inklusionen von 5–10  $\mu$  Größe. Der Rest der Larven zeigte nach dem Durchbrechen der Haut eine milchige Lymphe und im Fettkörper fanden wir eine Infektion mit 0,2  $\mu$  großen kokkenartigen Organismen. Das Material wurde mit Sublimatalkohol und mit Zenker fixiert und geschnitten.

1. Eiförmige Inklusionen in *Camptochironomus tentans*

Auf Schnitten durch eine Reihe von Larven fanden wir den Fettkörper vollgestopft mit den eiförmigen Gebilden. Sie lagen zu 1–6 im Plasma der sonst nicht veränderten Fettgewebezellen. Der Zellkern war unbeschädigt, öfters durch die Inklusionen zur Seite geschoben. Im Unterschied zu den nukleolenthaltigen gesunden Zellen waren die Kerne der befallenen Zellen kompakt, mit dichtem Chromatinnetz; in einigen Fällen fanden sich Gruppen von Inklusionskörperchen auch in der Hämolymphe. Die kleinsten beobachteten Inklusionen waren rundlich oder abgerundet viereckig, etwa 2  $\times$  2  $\mu$  groß. Kleinere Inklusionen waren nicht mit Sicherheit festzustellen, doch waren überdies viele kleine Kugelchen von 0,2–0,5  $\mu$  Größe im kranken Fettgewebe vorhanden. Sie unterschieden sich von Lymphegranula besonders durch stärkeres Lichtbrechungsvermögen, durch schlechte Färbbarkeit und durch Farbstoffspeicherung nach Ätzung, wie es bei Virusaggregaten der Polyedrie üblich ist. Die Inklusionen wachsen bis auf 10–16  $\mu$  Größe, wobei sie meist eine eiförmige Gestalt annehmen. Nur wenige behalten ihre Oktaederform. Im Innern der Inklusionen fanden sich zahlreiche 0,1–0,2  $\mu$  große, stark lichtbrechende Körnchen, die sich von der kompakten Oberflächenschicht (Häutchen) der Inklusionen unterscheiden. Die Körnchen sind im Dunkelfeld gut und grell

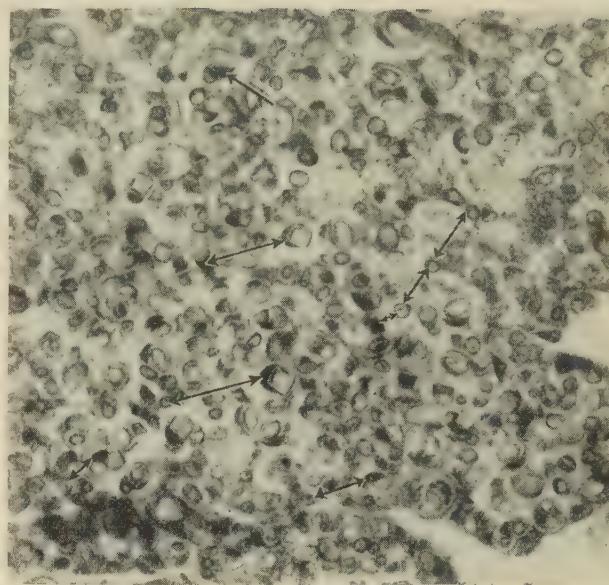


Abb. 1. Einschlußkörper in den Zellen des Fettkörpers. Pfeile zeigen die Kerne. Vergr. 500mal. Photo Fiala.

aufleuchtend zu sehen. Die Inklusionen sind auf diese Weise sehr leicht aufzufinden, selbst wenn sie durch die Lymphe verschwemmt wurden. Wir stellen fest, daß nur das Fettgewebe von der Infektion befallen ist und daß erst knapp vor dem Tode des Tieres die Inklusionen in die Hämolymphe übergehen. Dieses einzigartige Verhalten der Inklusionen führt uns zur Annahme einer nahen Verwandtschaft dieser Erkrankung mit dem Virus der Polyedrie. Die Inklusionen färbten sich nicht mit Sudan III und Scharlachrot, lösten sich nicht in organischen Lösungsmitteln, wie Chloroform, Azeton, Xylol, Alkohol, Tetrachloräthylen oder Dioxan. In schwachen Säuren blähten sie sich auf und wurden dann färbbar. Nach einer längeren Zeit lösten sie sich auf. In verdünnten Alkalien, wie KOH, NaOH, NH<sub>4</sub>OH, gingen die Kristalle in 30–60 Minuten in Lösung; in Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung wurden sie nur aufgebläht. Gleich wie in den Polyedern der Gelbsucht oder der Wipfelkrankheit färbten sich auch in unserem Material mit den Methoden von KOMAREK-BREINDL<sup>1</sup>, BREINDL<sup>2</sup> und HEIDENREICH die sogenannten Virusagglomerate distinkt als kleine runde Körpchen von 0,2–0,1  $\mu$  Durchmesser. Je nach der Länge der Ätzung waren die Inklusionen bereits mit Körnchen angefüllt oder es waren nur noch wenige Körner in ihrer Mitte zu finden; die anderen waren bereits in Alkali aufgelöst. Die ausgefärbten Körnchen leuchteten alle auch im Dunkelfeld. Nach Ätzung mit Alkali leuchteten im Dunkelfeld weniger Inklusionskörnchen als vorher. Auf die Angaben von BERICHGOLD<sup>3</sup> Bezug nehmend, können wir die gefärbten Granula als Agglomerate der Viruskörperchen betrachten, die mit dicken Schichten einer Proteinsubstanz bedeckt sind, welche die Rindenschicht der Einschlußkörper bildet. Wir kommen so zu einer Identität der Ausscheidungen, was zwar noch nicht für eine Identität der Viren sprechen muß. Dieses fragliche Virus unterscheidet sich von den polyedrischen Viren der Gelbsucht des Seidenspinners und der Wipfelkrankheit besonders darin, daß es in keiner Weise den Kern

<sup>1</sup> V. BREINDL und J. KOMAREK, Sitzungsber. d. königl. böhm. Ges. der Wiss. Cl, II (1923).

<sup>2</sup> V. BREINDL und O. JIROVEC, Mém. Soc. zool. tchécosl. 3 (1935).

<sup>3</sup> G. BERICHGOLD, Biol. Zentralbl. 63, 1 (1943) (s. dort Literaturangaben).

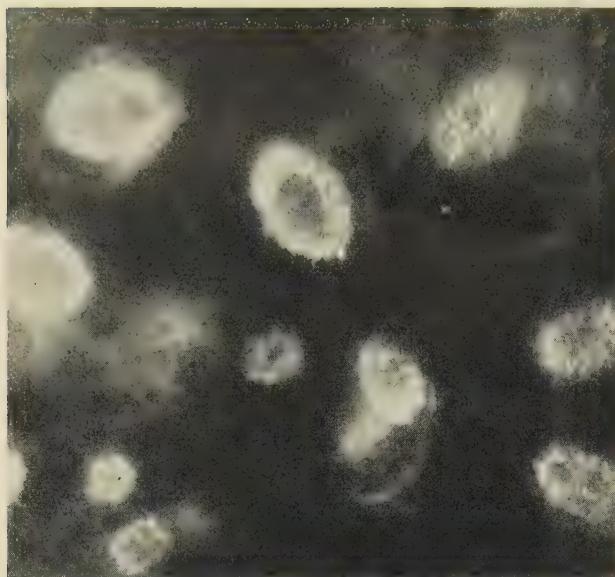


Abb. 2. Virusagglomerate leuchten im Dunkelfeld. Vergr. 2000mal.  
Photo Havlik.

der Fettzellen beschädigt, hypertrophiert oder verzehrt, was ja für die Polyedrie charakteristisch ist. Im weiteren unterscheidet es sich durch die ovale Gestalt der Inklusionen und durch die Granula, die auch ohne Ätzung in den Inklusionen zu sehen sind. Die Auswirkung der Krankheit auf die Chironomidenlarven gipfelt besonders darin, daß der ganze Fettkörper durch Inklusionen ausgefüllt wird und in der Zeit der Larvenverpuppung keinen Fettvorrat für die Ernährung liefern kann, so daß die Larve abstirbt. Bei schnellem Fortschreiten der Infektion kann der Tod bereits früher eintreten.

## 2. Kokkenartige Organismen

Die mit dieser Erkrankung befallenen Larven hatten den Fettkörper prall mit kleinen runden Körnchen von etwa  $0,2-0,3 \mu$  Größe angefüllt. Die Hämolymphe war milchig und führte auffallend viele Körnchen. Diese färbten sich nur schwer mit den gewöhnlichen Farbstoffen. Mit Heidenhainschem Hämatoxylin und besonders mit Isaminblau gelang die Färbung gut. Die kleinen Parasiten dringen von einer Seite in das Fettgewebe ein, füllen die Fettzellen und vermehren sich in ihrem Innern, ohne den Kern anzugreifen. Erst wenn die Zelle mit Parasiten vollgestopft ist, wird die Zellwand durchbrochen und zerlegt. Der Inhalt von mehreren Zellen fließt zusammen und eine «tuberkelähnliche Kugel wird gebildet. Die Parasiten finden sich in jeder Tuberkel in kleinen wolkenförmigen Gruppen zusammen. Die Kerne der infizierten Zellen hypertrophiieren nicht, und die Parasiten dringen nicht in die Kerne ein, sondern schieben diese zu dem noch unversehrten Teil des Fettkörpers, was zur Folge hat, daß am Ende der Invasion die Kerne des ausgeplünderten Fettgewebes längs der Wand des ehemaligen Fettkörpers liegen. Die Infektion geschieht offenbar *per os*. Die Larven werden durch die Körperflüssigkeit verendeter Larven *per os* infiziert und die Erkrankung ist im Verlaufe einer Woche festzustellen. Kultursversuche wurden nicht vorgenommen.

Von den verwandten Infektionen seien zwei Erkrankungen angeführt. Die Pseudograsserie 1 von PAILOT<sup>1</sup> (1936) und die Granulosis (STEINHAUS<sup>2</sup>). Beide Er-

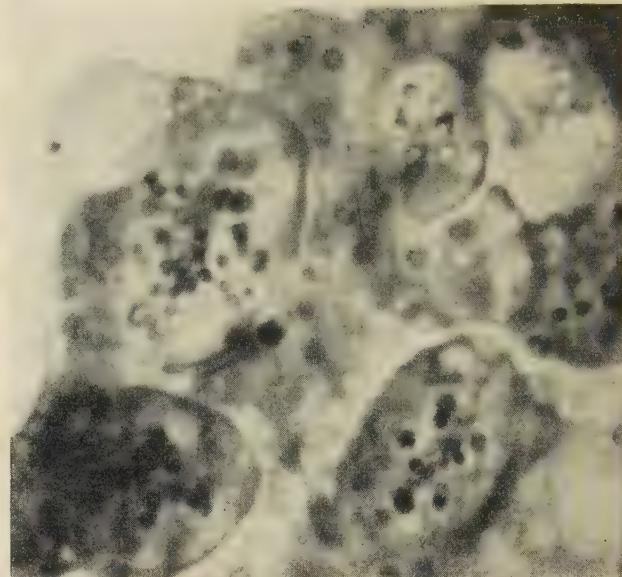


Abb. 3. Virusagglomerate, gefärbt nach BREINDL. Vergr. 4000mal.  
Photo Havlik.

krankungen sind durch kleine kokkenartige Organismen gekennzeichnet, die den Kern der Fettzellen befallen, das Chromatin auflockern und verzehren, wobei Kern und Zelle hypertrophiieren und sich zuletzt in eine Masse kleiner Körnchen verwandeln. Beide Erkrankungen unterscheiden sich durch den Wirt und auch durch den ganzen Verlauf der Infektion grundsätzlich von unseren Organismen. Wir müssen deshalb diesen *Rickettsia*-artigen Organismus als eine neue Art ansehen. J. WEISER

Parasitologische Abteilung der Karlsuniversität Prag, den 1. Februar 1948.

## Summary

The described new polyhedral disease attacks the fat cells of *Camptochironomus tentans* (Chironomidae). The inclusions are from 2 to  $16 \mu$  in diameter, octahedral or ovoid in shape. The membrane and the nuclei of the infected cells are not infected. Only the chromatin of the nuclei is more compact (Fig. 1). With elective stains after maceration with alcali we see the typical virus inclusions (Fig. 3) ("Virus agglomerations" of the authors). These agglomerations light up in the dark-field microscope (Fig. 2). The death of the insects occurs at the metamorphosis.

The other parasites in the same host species are little round bodies of  $0.2 \mu$  in diameter which divide the fat-body cells with individuals in hollow spheres. They dissolve the cell walls and form great "tubercles". The discharged tubercles fill the body cavity with parasites attacking new tissues. The hosts die in 10–14 days. The parasite was not cultivated and we believe that it is a rickettsia-like organism.

## Über die Größe des toten Raumes beim Kaninchen

Unter dem toten Raum versteht man funktionell den Volumenanteil der Einatmungsluft, der nicht zu Alveolarluft wird, und zwar zu Alveolarluft der Zusammensetzung, wie sie im Beginn der betreffenden Einatmung besteht. Das Volumen dieses toten Raumes kann be-

<sup>1</sup> A. PAILOT, Ann. Epiphyt. Phytogenet. 2, 341 (1936).

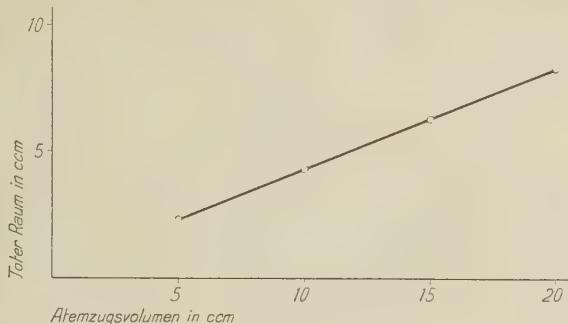
<sup>2</sup> E. STEINHAUS, Insect Microbiology (Comstock, Ithaca, 1946); Science 106, 323 (1947).

stimmt werden nach der Formel

$$x = 100 - \left( \frac{\% \text{ CO}_2 \text{ in der Exspirationsluft}}{\% \text{ CO}_2 \text{ in der Alveolarluft}} \cdot 100 \right)$$

Dabei ist  $x$  die Größe des toten Raumes in Prozenten des Atemzugsvolumens. Die Hauptschwierigkeit bei Bestimmungen dieser Art ist die, «wahre» Alveolarluft erhalten zu können (vgl. dazu auch CORDIER<sup>1</sup>). Wir haben deshalb eine spezielle Methode ausgearbeitet (isoliertes Lungenpräparat des Kaninchens<sup>2</sup>), die erstens erlaubt, wahre Alveolarluft zu entnehmen, und die zweitens in besonderem Maße geeignet ist, die Abhängigkeit des toten Raumes von verschiedenen Faktoren der Atmung einzeln zu studieren.

Mit dieser Methodik haben wir vorerst abgeklärt, wie beim Kaninchen der tote Raum vom Volumen des Atemzuges abhängig ist. Für den Menschen ist hierüber bereits bekannt<sup>3</sup>, daß mit zunehmendem Atemzugsvolumen auch der tote Raum zunimmt; die Angaben über



Totter Raum (Ordinate) und Atemzugsvolumen (Abszisse). Die Dauer der einzelnen Atemzüge beträgt 2 Sekunden; die Residualluft beträgt 30 cm<sup>3</sup>. Die Kurve stellt das Mittel aus den entsprechenden Kurven von 15 Kaninchen von etwa je 2 kg Gewicht dar.

die absolute Größe des toten Raumes bewegen sich um 30 % des einzelnen Atemzuges. In unseren Untersuchungen am Kaninchen zeigte sich nun, daß – von einer gewissen Atemzugsröße an – zwischen dem toten Raum und dem Atemzugsvolumen eine auffallend lineare Beziehung besteht (s. Abbildung); dabei beträgt der tote Raum etwa 40 % des Atemzugsvolumens.

Es soll nun weiter untersucht werden, wie der tote Raum von andern Faktoren der Atmung (wie Atemlage, Atmungstypus, Atemzugsdauer usw.) abhängig ist<sup>4</sup>.

K. TANNER und K. BUCHER

Pharmakologisches Institut der Universität Basel, den 14. April 1948.

#### Summary

A linear relationship was found for rabbits between the dead space and the volume of each inspiration.

<sup>1</sup> D. et G. CORDIER, XV<sup>e</sup> Réunion des Physiologistes de la langue française, Toulouse, 17–19 avril 1947.

<sup>2</sup> Erscheint ausführlich in Helv. physiol. et pharmacol. acta.

<sup>3</sup> J. S. HALDANE, Am. J. Physiol. 38, 20 (1915). – Y. HENDERSON und H. W. HAGGARD, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 130, 126 (1923). – H. ENGHOFF, Skand. Arch. Physiol. 63, 15 (1932). – F. ROHRER, Pflügers Arch. ges. Physiol. 162, 281, 292 (1915). – A. MONCRIEFF, Lancet 956 (1933/I).

<sup>4</sup> Erscheint ausführlich in Helv. physiol. et pharmacol. acta.

#### Experimentelle Untersuchungen über eine röntgenkymographische Methode zur Messung der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes

Es sind bisher folgende röntgenologische Methoden zur Bestimmung der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes beschrieben worden:

1. Visuelle Verfolgung des Kontrastmitteldurchflusses am Leuchtschirm und Messung der Durchflußzeit mit der Stoppuhr (FRANCK-ALWENS<sup>1</sup>);

2. Serienaufnahmen mit bestimmtem Zeitintervall zwischen je zwei Aufnahmen (DOS SANTOS<sup>2</sup>);

3. Röntgenkinematographie (BOEHME<sup>3</sup>);

4. Röntgenkymographie, eine Methode, von deren Möglichkeit BOEHME schon 1937 sprach, ohne sie jedoch praktisch anzuwenden. 1946 berichtete dann ZEHNDER<sup>4</sup> über die Kymographie der Hirngefäße, führte aber keine Geschwindigkeitsberechnung des Blutstromes durch. – Seit zweieinhalb Jahren beschäftigen wir uns eingehender mit der röntgenkymographischen Messung der Strömungsgeschwindigkeit von Flüssigkeiten, namentlich von Blut. Wir bezeichnen das Verfahren als «Strömungskymographie» und möchten mit diesem Ausdruck andeuten, daß die Bewegung einer strömenden Flüssigkeit mittels des Röntgenkymographen registriert wird. Die Bezeichnung «Vasokymographie» dagegen sollte für die röntgenkymographische Registrierung der im Pulsrhythmus erfolgenden Kaliberschwankungen der Gefäße reserviert bleiben.

Prinzipiell beruhen alle vier Methoden auf der Messung der Durchflußzeit eines Kontrastmittels durch einen bestimmten Gefäßabschnitt. Dabei wird angenommen, daß sich die Kontrastsubstanz mit der gleichen Geschwindigkeit fortbewegt wie das Blut selbst. Voraussetzung dazu wäre jedoch, daß sie gegenüber dem Blut und den Gefäßen absolut indifferent ist, und daß sie die gleichen physikalischen Eigenschaften wie das Blut besitzt. Unter den Handelspräparaten stehen dem idealen Kontrastmittel das *Vasoselectan* und das *Thorotrust* wohl am nächsten. Wie unsere Versuche ergeben haben, kann man bei annähernd horizontaler Gefäßverlauf trotz dem höheren spezifischen Gewicht und der höheren Viskosität des *Lipiodols* im Vergleich zum Blut die Jodöltropfennmethode anwenden, ohne einen großen Fehler zu begehen.

Unsere Versuchsausrüstung ist folgendermaßen aufgebaut: Siemens-Universalgerät (Pantostat) horizontal gestellt, Röntgenröhre unter dem Tisch, Stumpfscher Kymograph über dem Tisch, zwischen Tischplatte und Kymograph die zu untersuchende Gefäßstrecke, bei unsern Modellversuchen ein Glasrohr oder ein Gummischlauch. Bei den Versuchen mit konstanter Strömung fließt die Flüssigkeit (Blut) aus einer erhöht aufgestellten Mariotteschen Flasche durch das Gefäß. Bei andern Versuchen erfolgt zur Erzielung einer pulsierenden, inkonstanten Strömung in einem bestimmten Rhythmus eine vorübergehende Drosselung des Flüssigkeitsstromes. Mit einer gewöhnlichen Injektionsspritze mit weitumiger Nadel wird ein Tropfen Lipiodol vor dem Anfang der zu untersuchenden Gefäßstrecke in den zuführenden Gummischlauch injiziert. Zur gleichen Zeit erfolgt die Auslösung der Aufnahme, welche 2–3 (–4) Sekunden dauert. Die Aufnahmezeit bzw. die Ablaufzeit des Kymographen wird genau gemessen (Zeitrelais am Schalttisch des Röntgenapparates), da diese Größe zur Berechnung der Geschwindigkeit notwendig ist.

Die Versuche wurden sowohl mit stehendem Raster und bewegtem Film (= Filmkymographie, identisch mit der Bezeichnung «Stufenkymographie» nach STUMPF) als auch mit stehendem Film und bewegtem Raster (= Rasterkymographie) durchgeführt. Die Rasterkymographie ist infolge ihrer übersichtlicheren Darstellung der ana-

<sup>1</sup> O. FRANCK und W. ALWENS, Münch. med. Wschr. 950 (1910).

<sup>2</sup> R. DOS SANTOS, Bull. Soc. nat. Chir. Paris 59, 35 (1933).

<sup>3</sup> W. BOEHME, Fortschr. Röntgenstr. 57, 59 (1937).

<sup>4</sup> M. ZEHNDER, Schweiz. med. Wschr. 76, 29 (1946).

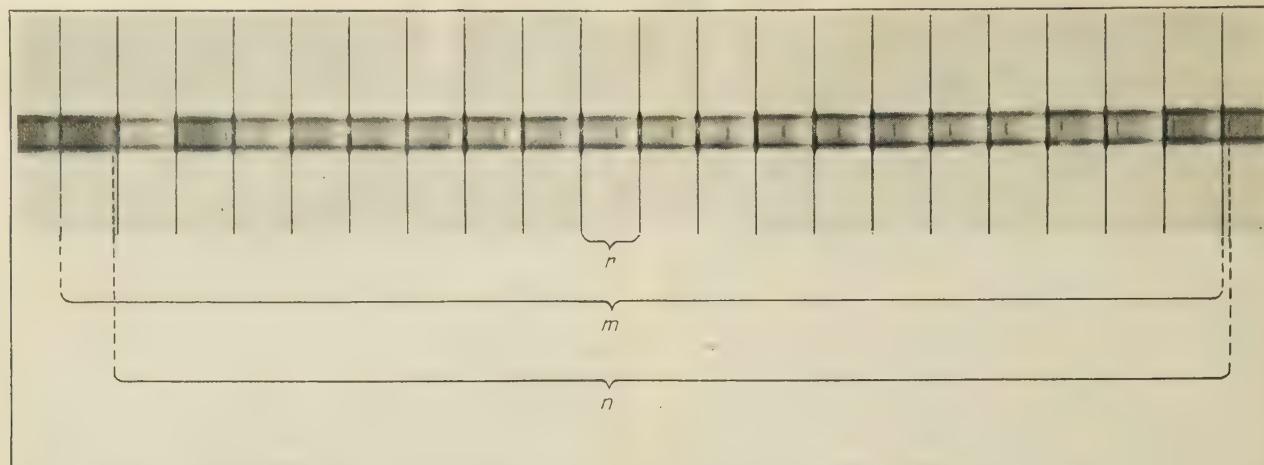


Abb. 1. Bedeutung der Symbole ( $r$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $T$ ), erläutert am Beispiel der Filmkymographie:  $r$  Breite der Rasterbalken bzw. Distanz zwischen zwei benachbarten Nulllinien (= Trennungslinien zwischen je zwei Kymogrammfeldern);  $m$  auf dem Kymogramm meßbare Distanz zwischen zwei beliebigen Nulllinien;  $n$  auf dem Kymogramm meßbare Distanz zwischen den entsprechenden Schatten des Kontrastmittels;  $T$  Ablaufzeit des Kymographen.

tomischen Verhältnisse für die Aufnahme von Strömungskymogrammen besser geeignet.

Die Berechnung der Strömungsgeschwindigkeit erfolgt bei der *Filmkymographie* nach der Formel:

$$v = \frac{r \cdot m}{(m - n) \cdot T},$$

bei der *Rasterkymographie* nach der Formel:

$$v = \frac{r \cdot n}{(n - m) \cdot T}.$$

Die Bedeutung der Symbole ( $r$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $T$ ) ist aus Abb. 1 ersichtlich. Beziüglich der Ableitung der Formeln muß auf die demnächst erscheinende ausführliche Abhandlung verwiesen werden.

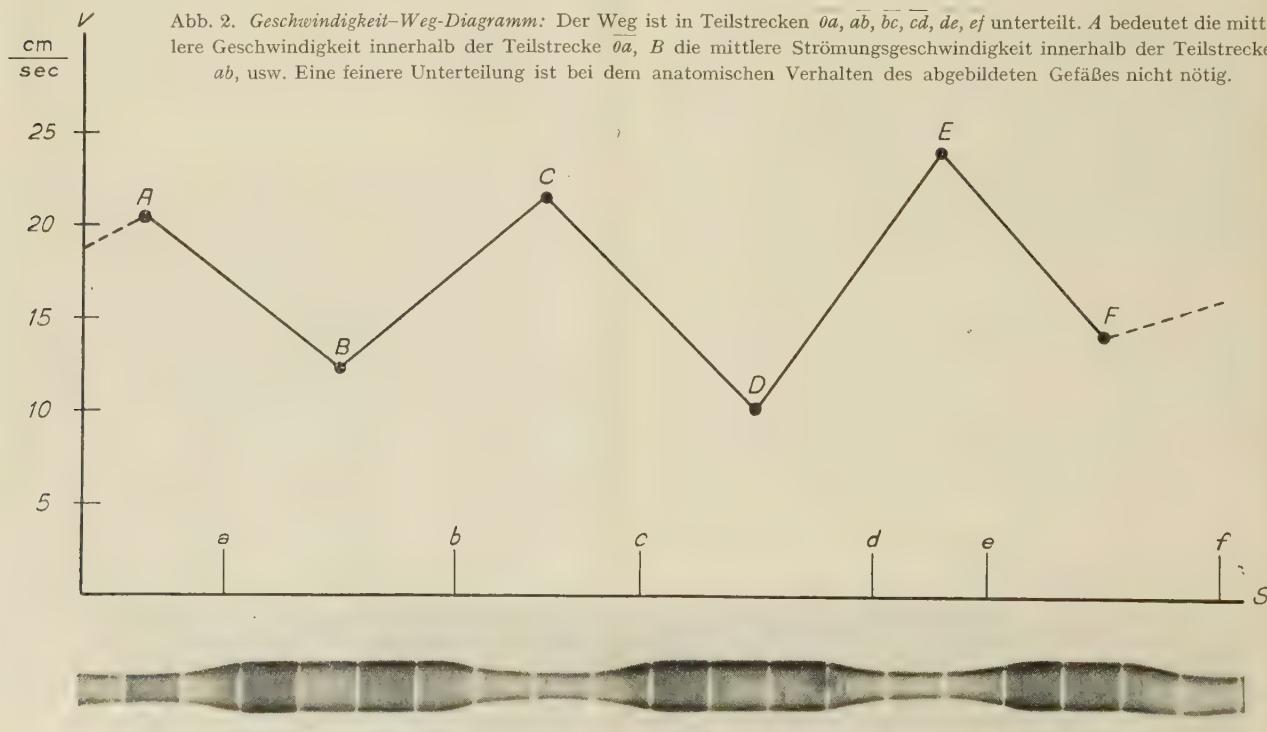
Abb. 1 zeigt einen Ausschnitt aus einem Strömungskymogramm. Bei diesem Versuch liegen der Geschwindigkeitsberechnung folgende Meßresultate zugrunde:  $m = 24,65$  cm;  $n = 23,60$  cm;  $r = 1,25$  cm;  $T = 3,4$  sec. – Da es sich um eine Aufnahme nach der Technik der Filmkymographie handelt, so ist:

$$v = \frac{r \cdot m}{(m - n) \cdot T} = \frac{1,25 \cdot 24,65}{(24,65 - 23,60) \cdot 3,4} = 8,65 \text{ cm/sec.}$$

Die mitgeteilten Formeln haben nur dann Gültigkeit, wenn die untersuchte Gefäßstrecke in einer dem Kymographen parallelen Ebene und senkrecht zu den Rasterschlitzten verläuft. Um auch bei allen andern möglichen Verlaufsrichtungen der Gefäße Geschwindigkeitsberechnungen durchführen zu können, haben wir die Formeln in entsprechender Weise weiterentwickelt. Dabei hat es sich gezeigt, daß nebst dem Strömungskymogramm eine seitliche Aufnahme des Gefäßes notwendig ist, um dessen Abweichungen vom horizontalen Verlauf mit dem Winkelmaß zu bestimmen. – *In praxi* wird dies eine Vasographie mit laterolateralem Strahlengang sein.

Die bisher vorliegenden *Versuchsergebnisse* lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

Abb. 2. Geschwindigkeit-Weg-Diagramm: Der Weg ist in Teilstrecken  $oa$ ,  $ab$ ,  $bc$ ,  $cd$ ,  $de$ ,  $ef$  unterteilt.  $A$  bedeutet die mittlere Geschwindigkeit innerhalb der Teilstrecke  $oa$ ,  $B$  die mittlere Strömungsgeschwindigkeit innerhalb der Teilstrecke  $ab$ , usw. Eine feinere Unterteilung ist bei dem anatomischen Verhalten des abgebildeten Gefäßes nicht nötig.



1. Die röntgenkymographisch festgestellte Strömungsgeschwindigkeit entspricht im wesentlichen der *wirklichen Strömungsgeschwindigkeit*, da nämlich die Resultate der vergleichenden Untersuchungen (Berechnung der mittleren Strömungsgeschwindigkeit aus dem Rohrquerschnitt und der Durchflußmenge pro sec) eine gute Übereinstimmung mit denjenigen der röntgenkymographischen Methode zeigten. Differenzen von einigen Prozenten sind noch als innerhalb der Fehlergrenze zu betrachten, da infolge der Verstärkerfolien keine absolut scharfe Begrenzung des Kontrastmittelschattens zu stande kommt.

2. Da man theoretisch annehmen muß, daß oberhalb einer gewissen Geschwindigkeit infolge der Kürze der Verschattungsdauer kein genügender Kontrastmittelschatten mehr zu stande kommt, so wurde versucht, die mittels Röntgenkymographie *meßbare Höchstgeschwindigkeit* des Flüssigkeitsstromes zu ermitteln. Dabei hat sich gezeigt, daß bei  $v = 100$  cm/sec die exakte Ausmessung des Strömungskymogrammes durchaus noch gelingt.

3. Je kleiner der *Gefäßdurchmesser* ist, desto geringer ist auch die Dicke der Kontrastmittelschicht. Bei sehr kleinem Durchmesser ist somit eine ungenügende Schattendicke zu erwarten. Versuche mit verschieden weiten Gefäßen haben ergeben, daß bei einem Durchmesser von 1,13 mm selbst bei hohen Strömungsgeschwindigkeiten noch ein genügender Schatten erzielt werden kann.

4. Da sich das Jodöl nicht mit dem Blute mischt, ergibt es einen scharf begrenzten, intensiven Röntgenschatten und kann daher als ein für unsere Zwecke sehr brauchbares Kontrastmittel angesprochen werden. Anderseits aber muß gegen seine Anwendung am Menschen prinzipiell eingewendet werden, daß die Gefahr der Fettembolie bestehen könnte. Aus diesem Grund wurde die für eine Messung erforderliche *minimale Lipiodolmenge* bestimmt. Mittels einer Tuberkulinspritze konnten wir feststellen, daß 0,05–0,1 cm<sup>3</sup> Lipiodol bei den höchsten gemessenen Strömungsgeschwindigkeiten zur Erzielung eines genügenden Schattens ausreicht. Diese Dosis ist 20 mal kleiner als die von LEIBOVICI<sup>1</sup> zur Arteriographie verwendete «unschädliche Menge» von 1–2 cm<sup>3</sup>, welche auch von zahlreichen andern Autoren auf Grund ihrer Erfahrungen als völlig gefahrlos bezeichnet wird.

5. Die *Unterschiede der Strömungsgeschwindigkeit*, die in einem Rohr von ungleichmäßigem Querschnitt auftreten, können im Strömungskymogramm nachgerechnet werden. Abb. 2 zeigt das Strömungskymogramm eines solchen Versuches, der mit der Technik der Rasterkymographie durchgeführt worden ist. Die Geschwindigkeit ( $v$ ) ist an sechs verschiedenen Stellen berechnet und als Ordinate in der graphischen Darstellung eingetragen, während der Weg ( $s$ ) als Abszisse dargestellt ist. Bei Verwendung eines 12-mm-Rasters kann man entlang der

ganzen Gefäßstrecke alle 12 mm die Geschwindigkeit bestimmen, wodurch auch die Möglichkeit gegeben ist, Geschwindigkeitsänderungen im Gefäßverlauf genau zu lokalisieren. Gerade diese Versuche zeigen den *besondern Wert der röntgenkymographischen Geschwindigkeitsmessung*, da diese Methode im Gegensatz zu allen andern nebst der Messung der mittleren Geschwindigkeit, eine feine Analyse des Geschwindigkeitsablaufes entlang dem ganzen Gefäß erlaubt.

6. Zum Studium der *Strömungsverhältnisse in aneurysmaartig erweiterten Gefäßen* wurden Glasröhren mit blasigen Erweiterungen angefertigt und in das Kreislaufmodell eingebaut. In den Erweiterungen zeigten sich folgende Besonderheiten der Strömung: infolge von Wirbelbildung zerfällt ein Jodöltropfen in zahlreiche kleinste Tröpfchen, welche über einen längeren Zeitraum nach und nach das Aneurysma in der Strömungsrichtung verlassen. Die Verweildauer der letzten Kontrastmittelreste ist manchmal ganz bedeutend und läßt sich genau berechnen.

Durch einige Vorversuche wurde bereits die Anwendbarkeit der Methode bei pulsierender Strömung erwiesen, so daß wir auf Grund der mitgeteilten experimentellen Studien im Begriffe sind, mit einer verbesserten Versuchsausrüstung und entsprechenden Registriervorrichtungen die Strömungskymographie zur Anwendung am Menschen auszubauen.

. W. GÜNTERT und E. A. ZIMMER

Röntgeninstitut des Kantonsspitals Freiburg i. Ü., den 5. Mai 1948.

#### Summary

The röntgenkymographical measurement of the speed of flow of the blood is based on the observation that, with the Stumpf kymograph, progressive movements taking place longitudinally can be recorded with the same ease as periodically recurrent, sinusoid movements. From the time during which the kymograph operates, which can be read off the time relay, and a few measurable stretches of the kymogram defined in detail in the text, the speed of propagation of a directed process of movement can be calculated. If a drop of iodized oil traverses the vessel at the same speed as the blood, the speed of flow of the blood can be ascertained. In numerous tests on models not only was the practicability of the method as such proved, but more specialized conditions of flow in tubes of irregular lumen or having aneurysmal sacculations were examined. In this connection vortical formations are very clearly shown. The particular merit of this new röntgenkymographical method (flow kymography) is seen to reside in the fact that the cycle of speeds can be followed along a considerable length of vessel, and also that circumscribed alterations in speed within the part-sections examined can be anatomically localized. Experiments in the use of the method on human subjects are in preparation.

<sup>1</sup> R. LEIBOVICI, J. Chir. 34, 293 (1929).

## Nouveaux livres - Buchbesprechungen - Recensioni - Reviews

### Livres sur l'Endocrinologie

Ecrire actuellement un précis d'Endocrinologie peut paraître une gageure. Dans ce domaine, touchant à la fois à la biologie expérimentale, à la génétique, à l'histophysiologie et à la pathologie médicale, ainsi qu'à la chimie, l'énormité des connaissances est de nature à déconcerter le travailleur le plus robuste.

La meilleure formule semble être encore la collaboration d'un nombre appréciable de grands spécialistes, telle qu'elle a été réalisée dans *Sex and internal Secretions* sous l'égide de E. ALLEN<sup>1</sup>. Encore cet ouvrage n'embrassait-il qu'une partie de l'Endocrinologie. Seule la vaste érudition, l'expérience étendue, mais surtout la

<sup>1</sup> Williams and Wilkins, Co., Ba. 1939, 2<sup>e</sup> édition, 1346 p., 60 Fr.

hardiesse de la personnalité d'un SELYE, appuyée de moyens financiers adéquats et de nombreuses collaborations, ont pu maîtriser avec bonheur et originalité l'Endocrinologie tout entière (*Textbook of Endocrinology*<sup>1</sup>, plusieurs centaines d'illustrations, index bibliographique après chaque chapitre avec appréciation motivée de chaque ouvrage; très complet, index alphabétique des matières; 72 fr. suisses, relié, ce qui est un prix très modique eu égard à l'énormité de l'ouvrage).

Le livre de H. SELYE est un monument qui fera époque. Les points de vue: embryologie, histophysiologie, génétique, pathologie, clinique, biologie expérimentale, y sont traités avec un égal bonheur et l'auteur ne craint aucunement de semer à pleines mains des idées personnelles — que l'on peut d'ailleurs discuter — mais qui sont généralement d'efforts nouveaux.

Un chapitre sur la chimie des hormones stéroïdes est un vrai chef-d'œuvre de clarté, d'élégance, et donne, aux non chimistes, toutes les précisions désirées pour aborder avec fruit l'étude de ces hormones.

L'illustration est excellente, originale, très bien sélectionnée. Le texte est ramassé, succinct, élégant et complet. Je ne connais pas d'œuvre aussi magistrale dans toute la bibliographie moderne. C'est un grand bienfait à la fois pour les savants, les étudiants et de simples curieux.

A la même époque, le Professeur F. VERZÁR de l'Université de Bâle, a fait paraître un *Lehrbuch der inneren Sekretion*<sup>2</sup>, qui comble une lacune en Suisse allemande. Il n'y avait jusque là, que des traités volumineux allemands, pas assez récents, à côté de la traduction des *Acquisitions nouvelles de l'Endocrinologie* de R. RIVOIRE<sup>3</sup>.

Dès 1939, VERZÁR avait fait paraître un très intéressant livre sur la surrénaïale *Die Funktion der Nebennierenrinde*<sup>4</sup>, qui avait fait époque étant donné les idées originales de ce savant qui a consacré une grande partie de ses recherches à élucider le rôle troublant de la corticosurrénale.

C'est à mon avis, l'essai de synthèse le plus hardi et le plus intéressant qui ait été fait de nos jours sur ce sujet. C'est la première fois que l'idée d'une fonction de base de l'hormone corticale, intervenant sur un processus essentiel du métabolisme cellulaire, la phosphorylation, ait été présentée dans toute sa rigueur, avec toutes ces conséquences. VERZÁR relie ainsi les quatre fonctions essentielles du cortex surrénaïen entre elles: réglage des métabolismes du sel et de l'eau, des sucres, fonction vitale et fonction de défense. Par cette théorie, il pénètre plus profondément dans le mécanisme des actions hormoniques que dans aucun autre domaine de l'Endocrinologie. Comme toutes les théories, celle-ci est largement discutée et, bien que CORI, LONG, BRITTON et COREY, etc. partagent les idées de VERZÁR, bon nombre d'endocrinologues et de médecins y sont fortement opposés. L'avvenir nous apprendra ce qu'il y a eu de fécond dans la théorie de VERZÁR sur la phosphorylation, catalysée par la corticosurrénale.

Le présent traité consacre un chapitre à ce sujet et paraît moins heureux que le livre précédemment cité, ce qui est dû à la forme fortement condensée que l'auteur a dû adopter.

D'une façon générale, son livre est placé sur un tout

autre signe que celui de SELYE. L'illustration est très réduite (80 figures dont la majorité sont des graphiques), sans doute à cause de moyens financiers plus modestes. Ce fait est néanmoins regrettable, car il donne une impression trop théorique, et le texte volumineux (609 pages) en paraît beaucoup moins lisible, plus difficilement assimilable.

L'auteur a, de plus, délibérément sacrifié les points de vue concernant l'anatomie comparée, l'embryologie, et surtout l'histophysiologie. C'est avant tout l'œuvre d'un physiologiste. En ce qui concerne la biologie générale (les bases génétiques et la mécanique embryonnaire), elles sont étrangement appréciées et on ne peut que regretter des erreurs bibliographiques, particulièrement dans les chapitres concernant les glandes génitales et l'hypophyse.

Le côté pharmacologie et clinique est beaucoup mieux présenté et renferme de précieuses indications; le côté chimique ainsi que le métabolisme des hormones est esquissé sous une forme simplifiée. Les problèmes récents, et les hormones encore en discussion, sont indiqués. Une bibliographie sommaire accompagne chaque chapitre, mais sans appréciation de valeur, ni classement de leur importance.

Ce livre est un très gros effort et, s'il ne soulève pas l'enthousiasme comme le *Textbook* de SELYE, il correspond néanmoins à un besoin très réel de mise au point, dans ce domaine si actuel.

KITTY PONSE

### Lehrbuch der darstellenden Geometrie

Von Prof. Dr. E. STIEFEL. 173 Seiten  
(Verlag Birkhäuser, Basel 1947) (broschiert Fr. 24.50,  
gebunden Fr. 28.50)

Vorliegendes Buch bildet den IV. Band der *Mathematischen Reihe von Lehrbüchern und Monographien aus dem Gebiete der exakten Wissenschaften* des Verlags Birkhäuser in Basel. Es geht aus der zehnjährigen Lehrtätigkeit über darstellende Geometrie hervor, die der Verfasser an der ETH. in Zürich ausgeübt hat.

Das Werk baut sich aus vier Teilen auf, deren erster die *elementare darstellende Geometrie*, der zweite die Kurven und Flächen zweiter Ordnung, der dritte die *projektive darstellende Geometrie* und schließlich der vierte Teil die *sphärische darstellende Geometrie* behandelt. Die Bewältigung des Stoffes ist bemerkenswert leicht und verständlich durchgeführt, nach dem Grundsatz, die wichtigsten Begriffe zu erfassen, ohne sich in Einzelheiten geringerer Bedeutung zu verlieren. Zur leichten Verständlichkeit des Textes tragen auch die mit großer Exaktheit und äußerst kunstvoll ausgeführten Figuren bei.

Der erste Teil ist besonders den technischen Verwendungsmöglichkeiten gewidmet. Hier wird in den ersten zwei Abschnitten die Methode der zugeordneten Normalprojektionen und der orthogonalen Axonometrie entwickelt, während im dritten Abschnitt die wichtigsten Probleme hinsichtlich der in der Praxis häufigsten Flächen behandelt werden.

Die Abhandlung ist im ersten Teil vollkommen elementar und praktisch gehalten, wogegen sie in den folgenden einen höheren und mehr wissenschaftlichen Charakter aufweist.

Der zweite Teil ist dem Studium der Kegelschnitte und der Flächen zweiter Ordnung gewidmet, deren Theorie (die Grundbegriffe werden hierbei schon aus der analytischen Geometrie als bekannt vorausgesetzt) auf

<sup>1</sup> Université de Montréal, Thérien frères, 1947; 914 pages.

<sup>2</sup> Verlag Ars Medici Lüdin AG., Liestal 1948, 609 pages, relié excellente présentation, 52 fr.

<sup>3</sup> Masson & Co., Paris 1942, 4<sup>e</sup> édition, traduction allemande 1944, 242 pages, 15 fr.

<sup>4</sup> Verlag Benno Schwabe & Co., Bâle 1939, 260 pages, 16 figures, 25 fr.

Grund des systematischen Gebrauches der Antipolarität des Kreises entwickelt werden.

Im dritten Teil des Buches gelingt es dem Verfasser, von höherer Warte aus, eine einheitliche Darstellung der Zentralprojektion, der Perspektive und der schiefen Axonometrie zu formulieren, wodurch dieser Teil ein persönlich-originäres Gepräge erhält. Diese Projektionsmethoden werden alle als Spezialfälle der *perspektiven Darstellung* ausgeführt und behandelt. Dies gelingt dem Verfasser, indem er den Begriff des *perspektivischen Achsenkreuzes* einführt. Es handelt sich um folgendes: der Verfasser bemerkt vorerst, daß eine der bei jeder Abbildung räumlichen Gegenstände auf die Ebene wichtigsten Forderungen die sei, daß die Geraden des objektiven Gegenstandes sich auch als solche in der Ebene darstellen; d.h. daß die Darstellung *geradentreu* sei. Ein sehr allgemein anwendbares Mittel zur geradentreuen Abbildung hat man nun nach dem Verfasser, indem man einem durch Ursprung  $O$ , drei aufeinander senkrechte Achsen  $x, y, z$  und durch die drei Einheitspunkte  $X, Y, Z$  auf diesem individuierten Achsenkreuz des Raumes ein willkürlich in der Ebene gewähltes *perspektivisches Achsenkreuz* entsprechen läßt. Dieses ist seinerseits durch die Abbildung  $\bar{O}$  von  $O$ ;  $\bar{x}, \bar{y}, \bar{z}$  von  $x, y, z$  und durch jene  $\bar{X}, \bar{Y}, \bar{Z}$  von  $X, Y, Z$  sowie durch jene  $\bar{U}_x, \bar{U}_y, \bar{U}_z$  der Fernpunkte von  $x, y, z$  bestimmt. Sobald man in der Ebene ein solches perspektivisches Achsenkreuz fixiert, ist es in der Tat möglich, jedem Punkte  $P_x$  der  $x$ -Achse jenen Punkt der  $\bar{x}$ -Achse zuzuordnen, der dem Punkte  $P_x$  in der zwischen  $x$  und  $\bar{x}$  bestehenden Projektivität entspricht; d.h. in jener Projektivität, in der den Punkten  $O, X$  und dem Fernpunkt der  $x$ -Achse der Ordnung nach die Punkte  $\bar{O}, \bar{X}, \bar{U}_x$  der  $\bar{x}$ -Achse entsprechen. Analog ist es für die Achsen  $y, \bar{y}$  und  $z, \bar{z}$ . Man kann sodann jedem Punkt  $P$  des Raumes einen Punkt  $\bar{P}$  der Zeichenebene zuordnen, indem man wie in der gewöhnlichen Perspektive vorgeht, so, als ob  $\bar{U}_x, \bar{U}_y, \bar{U}_z$  die Fluchtpunkte der  $x, y, z$  Achsen wären. Auf diese Weise kommt man zu einer perspektivischen Abbildung des Raumes auf der Ebene.

Den Höhepunkt der Abhandlung erreicht der Verfasser, indem er als *Hauptsatz der projektiven darstellenden Geometrie* denjenigen bezeichnet, nach dem man jede perspektivische Abbildung eines räumlichen Objekts auf die Ebene dadurch erhält, daß man von diesem eine Zentralprojektion auf die Ebene ausführt und ihr eine projektive Transformation der Ebene in sich selbst folgen läßt. (Zum Beweis des Satzes ist es nötig, die Existenz

und Eindeutigkeit einer projektiven Transformation zwischen zwei Ebenen zu kennen, in der vier Punkte in allgemeiner Lage sich in vier Punkte in ebenfalls allgemeiner Lage transformieren. Um jedoch diesen letzten Satz als vollkommen bewiesen betrachten zu können, wäre es angezeigt, wenn der Verfasser im § 2 des dritten Teiles ausdrücklich auf die Existenz und Eindeutigkeit derjenigen Projektivität zwischen zwei Geraden  $r$  und  $\bar{r}$  hinweisen würde, in der drei nicht zusammenfallenden Punkten auf  $r$ , drei *willkürlich* gewählte, ebenfalls verschiedene Punkte auf  $\bar{r}$  entsprechen.)

Sobald der *Hauptsatz* der projektiven darstellenden Geometrie eingeführt ist, leitet der Verfasser in rascher und eleganter Weise die entsprechenden Folgerungen ab. Bemerkenswert ist u.a. die Tatsache, daß man, vom höheren Gesichtspunkte des Verfassers aus, in gewisser Weise auf den *Pohlkeschen Satz* verzichten kann: aus der entwickelten Theorie geht nämlich ohne weiteres hervor, daß man mit den Regeln der Axonometrie vorgehen kann, sobald man in der Ebene willkürlich drei verschiedene durch einen Punkt laufende Geraden als axonometrische Achsen und auf ihnen, ebenfalls willkürlich, die Einheitspunkte fixiert hat.

Ein klarer und wirkungsvoller Hinweis auf die Photogrammetrie beschließt den dritten Teil.

Der vierte Teil des Werkes hat schließlich die sphärische darstellende Geometrie zum Gegenstand. Der Verfasser entwickelt die stereographische Projektion der Kugel mit ihren bekannten Eigenschaften und gibt hierbei auch Einblick in die ersten Anwendungen für das kristallographische Zeichnen. Mit einem Hinweis auf die konformen Transformationen schließt das Werk.

Zahlreiche und nach Schwierigkeitsgraden treffend abgestufte Übungsbeispiele sowie verschiedene Ergänzungen wissenschaftlichen Charakters, die sich zur Aufgabe machen, den Gesichtskreis des Lesers zu erweitern, erheben den Wert des Buches, welches mit einem effektiven, drei Seiten langen Anhang schließt, in dem der Verfasser kurz die Möglichkeit andeutet, welche die projektive darstellende Geometrie zur topologisch-darstellenden Geometrie erweitert. Dies führt ungezwungen in das Gebiet der Geometrie der Gewebe, das kürzlich von BLASCHKE und seiner Schule entwickelt wurde. Somit zeigt der Verfasser die auch heute noch bestehende Möglichkeit von fruchtbaren Beziehungen zwischen der darstellenden Geometrie einerseits und den modernsten Teilen der höheren Mathematik andererseits.

F. CONFORTO

## Informations - Informationen - Informazioni - Notes

### Science in the Netherlands since the End of the War

*Buildings.* Quite a number of the buildings of the Agricultural High School at Wageningen were damaged during the last phase of the war. Just now they have been repaired, partly provisionally.

The Biological Laboratory "Hoenderloo" of the *Itbon* (Institute for applied biological investigations in the field) has been removed in the autumn of 1947 to a larger building in Oosterbeek near Arnhem.

*New institutes.* The private Netherlands Historical Science Museum at Leiden is taken over by the State

since the 1<sup>st</sup> of January, 1947, as State Museum for the History of Science.

*Members of the Section "Science" of the Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (Royal Netherlandish Academy of Sciences)*

Since the end of the war the following new ordinary (Dutch) members have been appointed:

in the section of engineering—Dr. H. RINTA (Eindhoven) (number of the members of this section is now 4);

in the section of physics—Prof. H. B. G. CASIMIR (Eindhoven), Prof.

C. J. GORTER (Leiden), Prof. R. DE LAER KRONIG (Delft), Prof. F. ZERNIKE (Groningen), and B. VAN DER POL (Eindhoven) (number of members now 10);

in the section of chemistry—Prof. J. M. BIJVOET (Utrecht), Prof. J. P. WIBAUT (Amsterdam) (number of members now 5);  
 in the section of astronomy—Prof. M. G. J. MINNAERT (Utrecht) (number of members now 2);  
 in the section of mathematics—no new appointments (number of members still 4);  
 in the section of geology—Prof. PH. H. KUENEN (Groningen), Prof. J. H. F. UMBGROVE (Delft) (number of members now 3);  
 in the section of zoology—Prof. H. BOSCHMA (Leiden), Prof. CHR. P. RAVEN (Utrecht), Prof. C. J. VAN DER KLAUW (Leiden) (number of members now 3);  
 in the section of veterinary science—no new appointments (number of members still 1);  
 in the section of medicine—Prof. H. W. JULIUS (Utrecht) (number of members now 5);  
 in the section of anatomy—Prof. P. J. GAILLARD (Leiden) (number of members now 3);  
 In the section of botany—Prof. V. J. KONINGSBERGER (Utrecht) (number of members now 5);  
 in the section of physiology—Prof. B. C. P. JANSEN (Amsterdam) (number of members now 3).

Since the end of the war the following foreign members have been appointed: E. D. ADRIAN (Cambridge, Engl.), C. H. BEST (Toronto), J. CHADWICK (Liverpool), G. HÄGGQVIST (Danderyd, Sweden), J. JOLIOT and Mrs. I. JOLIOT-CURIE (Antony, Seine, France), B. LYOT (Paris), and A. HOLMES (Edinburgh).

*Members of the Hollandsche Maatschappij der Wetenschappen (Dutch Society for Science) at Haarlem*

Since the end of the war nine scientists in the field of natural sciences have been appointed as members: the astronomer Prof. M. G. J. MINNAERT (Utrecht), the physicist Prof. H. B. G. CASIMIR (Eindhoven), the chemists Prof. A. E. VAN ARKEL (Leiden) and Dr. T. VAN DER LINDEN (Voorburg), the geneticist Prof. M. J. SIRKS (Groningen), the parasitologist Prof. N. H. SWELLENGREBEL (Amsterdam), the zoologist Prof. C. J. VAN DER KLAUW (Leiden), the geologist Prof. H. A. BROUWER (Amsterdam), and the historian in the field of technics Prof. R. J. FORBES (Amsterdam).

As foreign members have been appointed since the end of the war: the astronomer Prof. E. HERTZSPRUNG (Tølløse, Denmark), the astronomer Prof. O. STRUVE (Chicago), the physicist Sir WILLIAM LAURENS BRAGG (Cambridge, Engl.), the physicist Prof. F. JOLIOT (Paris), the chemist Sir ROBERT ROBINSON (Oxford), the biologist Prof. JULIAN S. HUXLEY (Paris), the zoologist Prof. E. STENSIÖ (Stockholm).

*Appointments as university professors*

*State University at Groningen.* Since the end of the war three new professorships in natural sciences have been created, a third one in chemistry (see beneath), one in geology (PH. H. KUENEN), and a second professorship in pharmacy (F. H. L. VAN OS). As professors have been appointed: E. H. WIEBENGA (inorganic chemistry) and J. J. HERMANS (physical chemistry) (both succeeding the late Prof. F. M. JAEGER, † 1945), G. P. BAERENDS (zoology) (succeeding the late Prof. E. H. HAZELHOFF, † 1945) and R. VAN DER WIJK (botany) (succeeding the late Prof. B. H. DANSEN, † 1943).

*State University at Leiden.* Since the end of the war three new professorships in science have been created: a third one in chemistry (C. J. F. BÖTTCHER), a third one in zoology (N. TINBERGEN), and a third one in the geological sciences (E. NIGGLI). Moreover the following professors have been appointed: J. H. OORT (astronomy) (until that time extraordinary professor; he succeeded E. HERTZSPRUNG), C. J. GORTER (physics) (succeeded W. H. KEESEM), E. HAVINGA (organic chemistry) (succeeded J. J. BLANKSMA), T. H. VAN DEN HONERT (botany) (succeeded L. G. M. BAAS BECKING) and E. H. VOGELZANG (pharmacy) (succeeded J. J. LIJNST ZWIKKER).

*State University at Utrecht.* Since the end of the war three new professorships in science have been created: a second one in meteorology (see beneath), a third one in zoology (G. J. VAN OORDT), and a third one in geological sciences (see beneath).

Moreover the following professors have been appointed: J. W. M. MILATZ (physics) (succeeded the late L. S. ORNSTEIN † 1941), J. TH. G. OVERBEEK (physical chemistry) (succeeded H. R. KRUYT), W. BLEEKER, and S. W. VISSER (meteorology) (both succeeded E. VAN EVERDINGEN), S. DIJKGRAAF (comparative physiology) (succeeded the late H. J. JORDAN, † 1943), W. NIEUWENKAMP (mineralogy a.s.o.) (succeeded the late J. I. J. M. SCHMUTZER, † 1946), S. G. TROOSTER (general geology) and G. H. R. VON KÖNIGSWALD (palaeontology) (both succeeded the late L. M. R. RUTTEN, † 1945), J. A. CHR. VAN PINXTEREN (pharmacy) (succeeded the late N. SCHOORL, † 1942), O. F. UFFELIE (pharmacy) (succeeded the late W. C. DE GRAAFF, † 1944) and Miss J. B. L. HOL (physical geography) (succeeded K. OESTREICH).

*Municipal University of Amsterdam.* Since the end of the war seven new professorships in science have been created: a fourth one in chemistry (E. H. BUCHNER), one in mineralogy a.s.o. (P. TERPSTRA), a third and fourth one in geological sciences (G. L. SMIT SIBINGA and J. WESTERVELD), a second one in pharmacy (J. KOK), one in physical geography a.s.o. (J. P. BAKKER) and one in philosophy of science (E. W. BETH).

Moreover the following professors have been appointed: H. ZANSTRA (astronomy) (succeeded A. PANNEKOEK), J. DE BOER (theor. physics) (succeeded J. D. VAN DER WAALS), C. J. BAKKER (exper. physics) (succeeded C. J. GORTER), A. W. H. VAN HERK (botany) (succeeded TH. WEEVERS), J. HEIMANS (botany) (succeeded TH. J. STOMPS), M. G. RUTTEN (palaeontology a.s.o.) (succeeded H. GERTH).

C. J. VAN DER KLAUW

## Meeting

*International Meeting on Embryology and Genetics  
at the Zoological Station of Naples*

June 13<sup>th</sup> to 18<sup>th</sup> an international Meeting on "Embryology and Genetics" was held at the Zoological Station of Naples. The Meeting was organized by the Centers for exper. Biology, Cytogenetics, and Enzymology of the Consiglio Nazionale delle Ricerche and was supported by the Zoological Station of Naples.

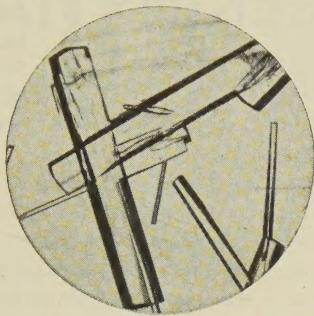
Lectures have been given by J. RUNNSTRÖM (Stockholm) on the mechanism of activation of the sea-urchin egg; R. WURMSER (Paris) on the energetics of enzyme-substrat and antigen-antibody binding; F. CEDRANGOLO (Naples) on adaptation as an enzymologic problem; H. HOLTER (Copenhagen) on the enzyme localization in development; J. BRACHET (Brussels) on the hypothesis of plasmagenes in development and differentiation; P. PASQUINI (Bologna) on embryonic induction and organization; S. HÖRSTADIUS (Uppsala) on the developmental physiology of the sea-urchin; L. CALIFANO (Naples) on nuclei and nuclear substances in bacteria; A. BUZZATI TRAVERSO (Pallanza) on the biological elementary unities, selection and differentiation; PH. L'HÉRITIER (Paris) on the hereditary sensitiveness towards CO<sub>2</sub> in *Drosophila* and its bearing in other cases of cytoplasmic heredity; C. BARIGOZZI (Milan) on nuclear structure and differentiation.

Lectures and discussions will be issued as a Supplement to the "Pubblicazioni della Stazione Zoologica di Napoli".

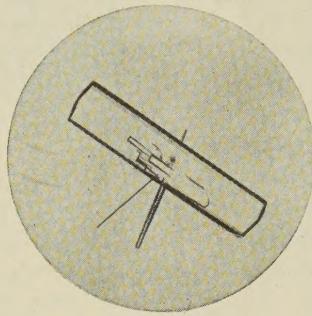
A. MONROY

# Herzwirksame Glykoside Sandoz

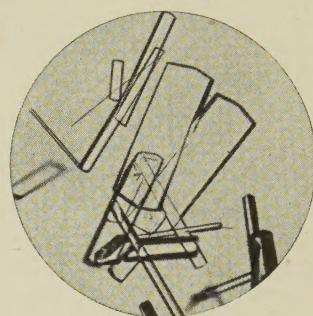
Den Chemikern der Sandoz AG. ist es gelungen, die herzwirksamen Stoffe aus verschiedenen Drogen als genuine, chemisch reine, kristallisierte Glykoside zu gewinnen:



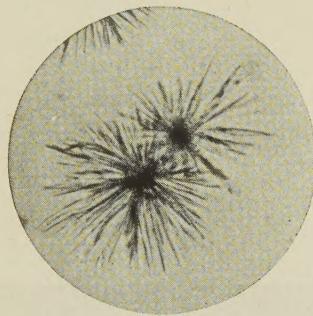
*Lanatosid A*



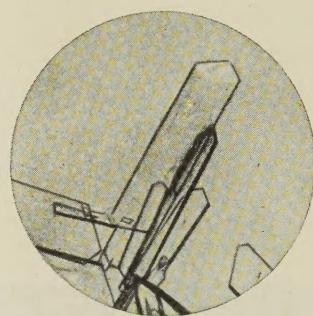
*Lanatosid B,  
aus Digitalis lanata*



*Lanatosid C*



*k-Strophantosid  
aus Strophanthus kombe*



*Scillaren A  
aus Scilla maritima*

Durch Zusammenarbeit der Pharmakologen der Sandoz AG. mit Kliniken von Weltruf wurden sie der Therapie zugänglich gemacht:

## DIGILANID

*Lanatoside A, B und C  
in konstantem Mengenverhältnis*

## CEDILANID

*Lanatosid C*

## STROPHOSID

*k-Strophantosid*

## SCILLAREN

*Reinglykosid-Komplex der Scilla  
maritima (Meerzwiebel)*

Die Zeitschrift  
für alle Bildungsbeflissen und Lehrenden

# Prisma

Schweizerische Monatsschrift für  
NATUR · FORSCHUNG · TECHNIK

Diese populärwissenschaftliche Zeitschrift bringt in ihren reichbebilderten Heften: Allgemeinverständliche Deutungen des modernen Weltbildes - Leichtfassliche Darstellungen neuer Forschungsergebnisse auf seriöser, wissenschaftlich einwandfreier Grundlage - Interessante Schilderungen aus allen Wissensgebieten - Umfassende Berichterstattung über die Fortschritte der Technik - Aktuelle Rundschau - Kurzberichte über neue Forschungsergebnisse in der Rubrik «Spektrum».

Einzelheft Fr. 1.70, Ausland Fr. 1.90  
Jahresabonnement Fr. 17.-, Ausland Fr. 19.-

Verlangen Sie Bezugsquellen nachweis vom Verlag  
HUBER & CO. AG., FRAUENFELD (SCHWEIZ)

Die heutige Not im wissenschaftlichen Leben Deutschlands ist nicht zuletzt eine Folge der jahrelangen Abschließung von jeglicher wissenschaftlicher Literatur der Umwelt. Die geistige Not lastet mindestens ebenso schwer auf den Menschen wie materielle Entbehrungen. — Seit einiger Zeit ist es möglich, die Zeitschrift

# EXPERIENTIA

in alle vier Besetzungszonen

zu senden. Benutzen Sie diese Gelegenheit, um Ihren Freunden und Kollegen einen Einblick in das internationale wissenschaftliche Geschehen zu ermöglichen, indem Sie ein Geschenkabonnement spenden. — Bestellungen (Jahresabonnement Fr. 28.-) durch jede Buchhandlung oder direkt durch den

VERLAG BIRKHÄUSER BASEL  
SCHWEIZ - SUISSE - SWITZERLAND

